

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

POUR

N°
692

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Rose-Raïssa WEISSBERG

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris
Née le 29 Janvier 1906 à Bâle (Suisse)

LE

SYNDROME DE LAWRENCE-BARDET

Syndrome de Lawrence-Biedl, obésité centrale hérédofamiliale
avec rétinite pigmentaire

(Travail du Service du Docteur LESNÉ)

Président : A. LEMIERRE, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Rose-Raïssa WEISSBERG

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 29 Janvier 1906 à Bâle (Suisse)

LE

SYNDROME DE LAWRENCE-BARDET

Syndrome de Lawrence-Biedl, obésité centrale hérédo-familiale
avec rétinite pigmentaire

(Travail du Service du Docteur LESNÉ)

Président : A. LEMIERRE, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale,
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY - RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE
ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

ANDRÉ LEMIERRE

Professeur de Clinique des maladies contagieuses
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'hôpital Claude-Bernard

*Qu'il veuille bien trouver
ici le témoignage de notre
profonde gratitude et de
notre respectueux dévouement.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR EDMOND LESNÉ

Médecin de l'Hôpital Trousseau

En témoignage de profonde reconnaissance pour son inoubliable enseignement et pour la sympathie qu'il a bien voulu nous témoigner au cours des années d'externat passées dans son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CL. LAUNAY

*Qui a été l'inspirateur
de ce travail, qu'il veuille
bien trouver ici l'expres-
sion de notre reconnais-
sance.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS
R. CLÉMENT, M. LAMY, A. LAPORTE
M. LÉON-KINDBERG, AZERAD
Médecins des Hôpitaux

A MESSIEURS LES DOCTEURS
M. FERRAND ET L. PELISSIER

A MADAME LE DOCTEUR SCHIFF-WERTHEIMER

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN GALLOIS

*Qui nous ont aidée
dans notre travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. VINCHON

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1927. MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET

1928. MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND

MONSIEUR LE DOCTEUR BAUMGARTNER

Externat

1929. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

DESMAREST

1930. MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

(*in memoriam*)

1931. MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TURPIN

1932. MONSIEUR LE DOCTEUR E. LESNÉ

1933. MONSIEUR LE DOCTEUR P. RAVAUT

(*in memoriam*)

1934. MONSIEUR LE DOCTEUR E. LESNÉ

INTRODUCTION

L'affection familiale dont l'étude fera l'objet de notre thèse est un syndrome constitué par l'association d'une *rétinite pigmentaire*, d'une *obésité avec dystrophie génitale* et *retard intellectuel* et de malformations diverses dont la *polydactylie* est la plus importante. On la trouve désignée dans les diverses publications sous les noms de syndrome de Lawrence-Biedl, syndrome de Lawrence-Moon ou maladie de Bardet...

Nous nous efforcerons dans ce travail de montrer que l'isolement de cette entité clinique est légitime et d'un intérêt certain. Nous n'avons pas manqué en effet après tant d'autres d'être frappée à la lecture des observations des malades par leur similitude si remarquable qu'elles paraissent presque calquées les unes sur les autres. Il semble impossible que le seul hasard ait présidé à l'association de manifestations morbides si disparates. L'embryologie commune de l'hypothalamus et du nerf optique dont la rétine n'est que l'expansion rendait d'ailleurs logique l'existence d'une pathologie connexe de ces deux formations nerveuses. En effet l'obésité qui

constitue un symptôme fondamental du syndrome est le type des obésités dites centrales que l'on observe dans les affections de la base du crâne, tumorales, inflammatoires, méningées, qui altèrent ces centres neuro-végétatifs infundibulo-tubériens dont l'importance prend de plus en plus d'ampleur. Ce qui est vraiment nouveau et confère, comme l'ont reconnu Ricaldoni et Isola, Ornsteen et d'autres, un intérêt non douteux à la maladie que nous décrivons, c'est que l'obésité et la dystrophie génitale qui en font partie ont une étiologie hérédofamiliale jusqu'ici non habituelle et vraiment originale pour ces symptômes.

La maladie de Lawrence-Bardet constituerait alors une nouvelle maladie familiale des centres nerveux frappant électivement certaines cellules d'un système : dans l'occurrence il s'agirait d'un processus dégénératif de certains centres diencéphaliques et parallèlement de la rétine.

L'absence de tout document anatomique ne permet de formuler que des hypothèses d'attente. Aussi nous attacherons-nous surtout dans ce travail à la description clinique qui repose sur la base objective de deux observations personnelles et de la soixantaine de cas publiés jusqu'ici.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

La notion de l'association à la rétinite pigmentaire de diverses malformations congénitales est aussi ancienne que la description de cette dégénérescence de la rétine. Si les ophtalmologistes qui observent cette affection familiale ont pu longtemps négliger de rapporter les cas en vérité rares de son association à une obésité avec dystrophie génitale, c'est faute de reconnaître l'intérêt d'une coïncidence qui constitue pourtant, ainsi que nous le verrons, l'originalité de la maladie que nous décrivons.

Le mérite en reviendra à LAWRENCE et MOON en Angleterre et à BARDET en France et nous trouvons légitime de réunir les noms de ces auteurs pour désigner le syndrome sur lequel ils ont attiré l'attention.

En 1865, deux ophtomato-logistes anglais, LAWRENCE et MOON, eurent l'occasion d'examiner à l'hôpital de Southwark quatre frères et sœurs atteints de rétinite pigmentaire et présentant par ailleurs une obésité importante avec atrophie génitale et retard intellectuel considérable. Ils publièrent cette observation dans la *British Ophtalmic Review*

sous le titre « Quatre cas de rétinite survenus dans la même famille et accompagnés d'arrêt général du développement ». Ces auteurs insistent sur l'importance des signes qui accompagnent la rétinite pigmentaire. Celle-ci n'est qu'une composante d'un tableau clinique beaucoup plus complexe : « En désignant ces cas sous le nom de rétinite pigmentaire, nous avons été guidés plutôt par l'usage adopté que par la nature même de la maladie. Si nous avions eu plus égard à la nature même des choses... nous aurions intitulé notre travail : « Quatre cas d'arrêt de développement et atrophie de l'œil », ou même allant plus loin dans la voie de généralisation, nous aurions pu dire : « Arrêt de développement général du corps ». A ce dernier point de vue et plus particulièrement en ce qui concerne les imperfections générales des facultés intellectuelles, ces malades peuvent en effet être comparés à des crétins au premier degré ».

En 1920, BARDET, dans sa thèse « SUR UN SYNDROME D'OBÉSITÉ CONGÉNITALE AVEC POLYDACTYLIE ET RÉTINITE PIGMENTAIRE » étudia une fillette de onze ans qui lui était adressée par CHAILLOUS, ophtalmologiste des Quinze-Vingts, pour rétinite pigmentaire avec adiposité et retard intellectuel. Faisant état des observations antérieures de ROZABAL FARNÈS, de BERTELOTTI, il reconnaît avoir affaire à un syndrome autonome, comme l'avaient entrevu LAWRENCE et MOON dont il semble ignorer la publication, et en discute la pathogénie.

BIEDL dans un travail d'ensemble sur « la Physiologie et la Pathologie de l'hypophyse » présenté au 34^e Congrès allemand de médecine interne (Wiesbaden, avril 1922) fait figurer au chapitre de la dystrophie adiposo-génitale l'entité clinique constituée par « l'association de malformations congénitales (atrésie anale, polydactylie, rétinite pigmentaire) avec retard intellectuel, adiposité considérable et hypoplasie génitale », dont il rapporte trois observations personnelles et dont il attribue la première description à CHAILLOUS et BARDET. Il n'accepte pas d'ailleurs, comme nous le verrons, son origine hypophysaire soutenue par ce dernier auteur.

Citons enfin parmi ceux qui ont apporté leur contribution à cette étude : RAAB dont le travail (1924) est surtout pathogénique, SOLIS-COHEN et E. WEISS (1925) qui proposent de désigner cette entité clinique sous le nom de syndrome de Lawrence-Moon-Biedl, REILLY et LISSER auxquels nous devons la liste de 77 observations publiées jusqu'en 1932 avec leurs références bibliographiques.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS DE DEUX CAS DE SYNDROME DE LAWRENCE-BARDET

L'observation inédite que nous rapportons en premier nous a été obligeamment communiquée par le Docteur Clément Launay qui suivait personnellement le jeune malade qui en fait l'objet. Nous le remercions sincèrement de nous avoir inspiré le sujet de notre thèse et nous lui associons dans notre reconnaissance le docteur Jean Gallois qui lui avait adressé ce malade et s'est si aimablement intéressé à notre travail. Nous eûmes nous-même l'occasion d'examiner cet enfant que le docteur Launay fit à plusieurs reprises admettre dans le service de notre Maître le docteur Lesné dont nous avons alors l'honneur d'être l'externe.

*
* *

OBSERVATION I

ANTÉCÉDENTS ET HISTOIRE DE LA MALADIE

René R..., 13 ans 1/2 (en 1934), est l'enfant unique né du mariage de parents apparemment normaux, non consanguins. Au retour de la guerre le père présentait des troubles du caractère sur lesquels nous manquons de précisions et mit fin à ses jours avant la naissance de l'enfant. Aucune atteinte oculaire ni autres malformations ne sont connues chez les collatéraux ni les ascendants de la mère. Celle-ci s'est remariée en 1923 et de ce deuxième mariage est né un enfant normal, actuellement âgé de huit ans. L'enquête forcément très incomplète portant sur la famille du père est négative.

René est né à terme. Son poids de naissance était de 5 kilogs 900. Il présentait un *doigt surnuméraire* au niveau du bord cubital de la main gauche et un *orteil surnuméraire* au bord externe du pied droit. Nourri au sein jusqu'à sept mois, son développement psycho-moteur des premières années fut normal : premiers pas à un an, premières paroles à dix-huit mois. Par contre l'*obésité* est précocement notée : à deux ans, la mère affirme qu'il était plus gros qu'un enfant de son âge, à cinq ans un médecin prescrit de l'extrait thyroïdien.

L'héméralopie est notée à l'âge de cinq ans et demi et s'exagère progressivement. En 1928 l'enfant est vu par le docteur Jean Gallois qui porte le diagnostic de rétinite pigmentaire et constate la baisse de l'acuité visuelle : $OD = 2/3$, $OG = 2/3$ (après correction de l'hypermétropie). Malgré l'absence de toute preuve de syphilis héréditaire on institue un traitement mercuriel et on suspend la médication thyroïdienne.

Devant l'accentuation de l'obésité, on reprend cette thérapeutique à la dose de 5 centigrammes *pro die* et on la poursuit durant quatre ans, malgré quelques signes d'intolérance (irritabilité, rougeur et œdème des paupières) et son inefficacité complète. En 1932 le métabolisme basal est diminué de 22 %.

Parallèlement l'amblyopie s'accroît. Le docteur Jean Gallois revoit l'enfant et l'adresse au docteur Launay.

En dehors de la progression des troubles visuels et de l'adiposité aucun antécédent pathologique n'est signalé chez cet enfant, si ce n'est en 1928 une crise passagère de vomissements peut-être acétonémiques.

EXAMEN DU MALADE EN JANVIER 1934

On est d'emblée frappé par la mobilité continue de la tête qui donne à l'enfant une allure toute particulière. Il ne s'agit nullement de tics mais de

la nécessité que lui impose la privation de la vision périphérique de tourner sa tête dans tous les sens pour embrasser du regard les objets qui l'entourent. Le nystagmus présenté par ce malade traduit le même trouble.

EXAMEN OCULAIRE (communiqué par le docteur GALLOIS). Héméralopie.

Aspect particulier du fond de l'œil qui représente la forme de *rétinite pigmentaire atypique* avec chorio-rétinite. Très peu de pigment : quelques amas stellaires noirs à la périphérie, en ostéoblastes. Vaisseaux rétrécis.

Rétrécissement du champ visuel.

Acuité visuelle : O D : 1/10 O G : 1/3 (contre 2/3 pour les deux yeux en 1928).

ADIPOSITÉ : Notre malade dont la taille de 1 m. 48 est normale pour son âge (13 ans) pèse 56 kilogs, donc 15 kilogs de trop. Cet excès pondéral est dû surtout à la surcharge graisseuse. Celle-ci, peu marquée à la face, est à prédominance nettement tronculaire, épargne les extrémités, occupe principalement la ceinture (abdomen, lombes). Elle demeure modérée.

LE RETARD GÉNITAL se manifeste par la petitesse des testicules relative à l'âge. Les poils pubiens et axillaires n'ont pas encore apparu.

POLYDACTYLIE. Le doigt et l'orteil surnuméraires ont été amputés à l'âge de six mois et l'on retrouve les cicatrices au bord cubital de la main gauche et au bord externe du pied droit. Une excroissance située à la base de l'auriculaire droit doit être interprétée comme un troisième doigt surnuméraire à l'état d'ébauche. Les radiographies des extrémités ne révèlent aucune anomalie squelettique.

PSYCHISME. Notre petit malade ne présente pas de retard intellectuel ; il a passé à 12 ans son certificat d'études. Les tests de 12 ans sont facilement exécutés, ceux de 15 ans ne le sont pas, mais la quasi cécité de l'enfant limite forcément le champ de ces épreuves.

Le caractère présente seul quelques particularités. La mère dit l'enfant émotif, timide, pleurard, apathique. Les troubles visuels contribuent pour une part à modifier son comportement et ses jeux. La frilosité est à mentionner.

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX. L'enfant souffre d'une constipation opiniâtre qui date de son plus jeune âge.

EXAMEN VISCÉRAL. On ne trouve rien d'anormal au niveau des organes. L'examen neurologique ne décèle aucun signe d'hypertension intra-crânienne. La peau est un peu sèche sur la face externe et postérieure des bras. Les dents sont striées et cariées.

Il n'existe aucun stigmate de syphilis héréditaire.

Les urines sont normales d'abondance et d'aspect, ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni urobiline.

RECHERCHES COMPLÉMENTAIRES

Sang : Réaction de Wassermann : négative ; Cholestérol : 1,69 grammes pour ‰ ; Lipides totaux : 7 gr. 50 ‰ ; Albumines totales : 78 gr. 25 ‰ ; Sérine : 58 gr. ‰ ; Globuline : 20 ; Urée : 0,43 ; Glucosé : 0 gr. 80 ‰ ; Numération globulaire et formule leucocytaire : chiffres normaux.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée : Glycémie à jeun : 0,88 ; Glycémie 1/2 heure après absorption de 100 grammes de glucose : 1,17 ‰ ; 2 heures après : 1 ‰ ; pas de glycosurie.

Métabolisme basal : abaissé de 26 % (35, 5 calories au lieu de 48).

La recherche de l'action spécifique dynamique des aliments donne un résultat sensiblement normal : une heure après le repas d'épreuve on trouve 41,5 calories, deux heures après 51,6 calories, ce qui constitue une augmentation de 40-45 % sur le chiffre initial.

La radiographie de profil du crâne montre une selle turcique normale.

Nous n'avons pu obtenir de la mère l'autorisation de garder l'enfant suffisamment longtemps en observation pour pratiquer tous les examens que nous eussions désirés.

EVOLUTION

L'évolution de l'amblyopie s'est poursuivie. Actuellement l'acuité visuelle est tombée à 1/10 pour les deux yeux. L'enfant est placé dans une école d'aveugles. Par contre les autres manifestations morbides se sont atténuées. L'obésité a régressé, la perte de poids a été de 6 kilogrammes en un an. Le développement pubertaire se fait : les testicules ont atteint un volume sensiblement normal, les poils pubiens ont apparu. La morphologie a gardé cependant un caractère féminin dans la répartition du pannicule adipeux.

Le traitement a consisté en une série de 12 injections d'un sel de bismuth liposoluble, en administration orale de corps thyroïde et parentérale d'extrait perthymique et de lobe antérieur d'hypophyse. Une série d'injections de chlorhydrate d'acétylcholine est en cours. On envisage l'indication d'une sympathectomie péricarotidienne (Magitot).

EN RÉSUMÉ, chez un enfant présentant à la naissance une malformation congénitale (doigts surnuméraires), on voit apparaître deux ordres de manifestations pathologiques : une amblyopie crépusculaire évolutive en rapport avec une dégénérescence de la rétine, une obésité et un retard sexuel passager, qui nous permettent de porter le diagnostic de syndrome de Lawrence Bardet. Si le caractère

familial nous fait défaut, nous croyons devoir l'expliquer par la mort prématurée du père après la naissance d'un enfant unique et l'impossibilité où nous fûmes par ce fait de mener à bien une enquête familiale approfondie.

*
* *

La seconde observation que nous rapportons a déjà été présentée à la Société d'Ophtalmologie de Paris en 1931, mais nous avons eu personnellement l'occasion d'examiner le malade 4 ans après, grâce à l'extrême obligeance de M^{me} Schiff-Wertheimer qui nous l'a adressé à l'Hôpital Trousseau où nous avons pu compléter son étude. Nous la remercions bien vivement, ainsi que le docteur Azerad qui suivait cet enfant et nous a communiqué l'observation qu'il en avait faite.

Nous transcrivons d'abord in extenso l'autorésumé qui figure dans le *Bulletin d'Ophtalmologie*.

OBSERVATION II

RÉTINITE PIGMENTAIRE, ADIPOSITÉ ET POLYDACTYLIE (syndrome de Lawrence-Biedl). BAILLIART et M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER. *Société d'Ophtalmologie de Paris*, séance du 18 juillet 1931.

« L'enfant F..., âgé de 11 ans, est amené à la con-

sultation par la mère pour un trouble visuel marqué qui l'empêche de lire les caractères fins et d'autre part le gêne pour se diriger dès que l'intensité lumineuse est diminuée.

L'héméralopie semble remonter à la toute première enfance. Dès son jeune âge, cet enfant ne reconnaît les objets qu'à tâtons dès qu'ils cessent d'être en pleine lumière. La diminution de l'acuité visuelle n'a été remarquée qu'à l'âge scolaire.

L'examen oculaire montre une acuité visuelle réduite à O D = 0,2 et O G = 0,3. Il existe un rétrécissement considérable du champ visuel.

Les foyers pigmentaires sont périphériques et surtout abondants dans les champs rétiens inférieurs. Les papilles ont une teinte chamois et les artères sont d'un calibre extrêmement réduit. La tension artérielle rétinienne est de 80 aux deux yeux. Les pupilles sont rondes, égales, mais le réflexe photomoteur apparaît lent et incomplet.

L'examen de l'état général montre :

1^o La polydactylie qui existe aux quatre extrémités. Aux deux mains les 5^e et 6^e doigts ne sont séparés qu'au niveau des phalanges et phalangettes. La radiographie ne montre que 5 métacarpiens. Aux pieds il existe 6 orteils bien individualisés et 6 métatarsiens.

2^o L'obésité. Le jeune F. a toujours été gros, il pesait à la naissance plus de 5 kilogs et à 11 ans son poids est de 48 kilogs. Cette obésité a le caractère de celle que l'on rencontre dans le syndrome

adiposo-génital de Babinski-Fröhlich. Les testicules sont petits, durs, indolores à la pression.

Le corps thyroïde ne semble pas intervenir dans la genèse de cette obésité. Le métabolisme basal est augmenté de 10 %.

Le malade est atteint de polyurie (2 litres 500 environ d'urine dans les 24 heures) et d'une polyphagie qui oblige la mère à cacher les aliments et à le rationner.

Les antécédents ne sont pas chargés. F. a eu la rougeole et la coqueluche sans complications et est de santé robuste.

Les parents sont bien portants. La mère n'a pas fait de fausses couches. La réaction de Wassermann est négative chez l'enfant et les parents. »

*
* * *

L'enfant a reçu de 1931 à 1934 le traitement suivant (Docteur Azerad) : régime de restriction alimentaire, opothérapie thyroïdienne sous forme de thyroxine et de cachets de corps thyroïde, une série intramusculaire de muthanol, puis de la poudre de lobe postérieur d'hypophyse en prise nasale. Cette dernière prescription, demeurée sans effet sur la polyurie, est mal supportée (épistaxis répétées) et doit être abandonnée.

Durant cette période le docteur AZERAD relate dans son observation l'exagération de l'adiposité

(développement des seins), la persistance du diabète insipide (urines deux litres et demi par jour, soif intense). Par contre le développement génital dont le retard est d'abord noté se fait peu à peu, les organes génitaux externes et les testicules atteignent progressivement une taille en rapport avec l'âge du sujet.

- A notre examen du 29 mars 1935, nous notons un poids de 70 kilogrammes pour une taille de 1 m. 58 (14 ans 1/2). Ce poids excessif est en rapport exclusif avec une adiposité remarquable des seins, de la paroi abdominale, des lombes et des cuisses (fig. 1). Les extrémités qui ne sont pas complètement épargnées par la surcharge grasseuse sont larges, courtes et cyanosées. La polydaetylie n'a pas été corrigée par une intervention chirurgicale. On constate 6 orteils bien développés aux deux pieds et un doigt aberrant à chaque main (fig. 2). En plus de la stature anormale, on est frappé chez cet enfant par une instabilité du regard en rapport avec le rétrécissement accentué de son champ visuel périphérique qu'il essaie de compenser par des mouvements incessants de la tête et des yeux. La vision centrale est des plus réduites, l'enfant est incapable de se diriger seul même en plein jour. Il est placé dans une école professionnelle pour aveugles.

Le retard intellectuel est important. L'enfant n'est pas complètement inintelligent, parle et comprend, mais le psychisme est puéril. Il ne sait ni lire ni écrire. (Ce retard scolaire est dû en partie



FIGURE I.



FIGURE II.

à la baisse de la vue.) De plus la mère note son apathie, son émotivité, son irritabilité et son indifférence.

Enfin la constipation demeure opiniâtre et la polydipsie avec polyurie inchangée.

Nous avons pu pratiquer les épreuves suivantes :

Métabolisme basal : 47 calories (normale 48 calories).

Action spécifique dynamique des aliments abaissée. (Après le repas d'épreuve = 51 calories, donc augmentation de 9 % au lieu de 30 %).

Interférométrie (Docteur GUILLAUMIN) : Hypophyse et thyroïde normales, trouble génital.

Urines : sucre : néant, traces d'albumine. Sang : cholestérol = 1 gr. 32.

La radiographie de la selle turcique est normale.

EN SOMME, cette observation est très typique, puisqu'elle comprend la rétinite pigmentaire, la polydactylie, l'adiposité, l'arriération mentale, le retard sexuel passager, la constipation. L'adjonction d'un petit diabète insipide lui confère un intérêt particulier. La notion d'hérédité familiale manque (enfant unique).

CHAPITRE III

DESCRIPTION ANALYTIQUE DU SYNDROME DE LAWRENCE-BARDET

Nous réservons l'appellation de syndrome de Lawrence-Bardet à l'association fondamentale d'une rétinite pigmentaire et de manifestations diencéphalo-hypophysaires, obésité centrale, dystrophie génitale, auxquelles se surajoutent fréquemment mais non constamment des malformations des extrémités, polydactylie ou syndactylie.

La grande majorité des observations publiées sous les rubriques de syndrome de Lawrence-Moon, syndrome de Lawrence-Biedl, etc., sont typiques à cet égard et leur grande similitude facilitera notre description. Nous avons cependant rencontré et éliminé quelques observations classées par leurs auteurs dans le syndrome de Lawrence-Biedl malgré l'absence de la rétinite pigmentaire ou de toute adiposité ou retard génital. Cette question de limitation syndromique fera l'objet d'un chapitre suivant.

Nous avons retenu parmi ceux que nous avons pu nous procurer dans la littérature 55 cas de syn-

drome de Lawrence-Bardet que l'on trouvera rapportés en appendice à la fin de notre thèse (1) et auxquels nous ajoutons nos deux observations personnelles déjà mentionnées. La description qui suit constitue donc l'analyse de 57 observations. La rétinite pigmentaire, l'obésité, la polydactylie, ne nécessiteront que de brefs rappels car ils y présentent leurs caractères habituels. L'étude de l'hérédité sera faite dans le chapitre suivant.

*
* * *

LA RÉTINITE PIGMENTAIRE ou dégénérescence pigmentaire de la rétine est une affection binoculaire caractérisée par trois manifestations fondamentales : 1^o l'héméralopie avec diminution plus ou moins grande de l'acuité visuelle, 2^o le rétrécissement concentrique du champ visuel, 3^o les lésions rétiniennes propres visibles à l'ophtalmoscope. Étudions successivement ces trois symptômes.

L'héméralopie dite encore cécité nocturne ou

(1) Nous avons négligé de transcrire certaines observations douteuses ou qui nous ont semblé telles d'après leur analyse ou leur traduction. Citons par exemple : De CYON, *Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris*, 22 novembre 1898 (cité par BARDET). SÉRÉJSKI. Une forme particulière de maladie héréditaire et familiale (4 cas). Clinique des maladies mentales à la 1^{re} Université de Moscou (cité par REILLY et LISSER et d'autres auteurs, analysé dans l'Encéphale, novembre 1928, page 821), etc.

amblyopie crépusculaire est le premier symptôme en date et ne manque jamais. Alors qu'à la lumière du jour la vision est bonne, dans les endroits peu éclairés ou après le coucher du soleil l'enfant devient incapable de se conduire.

Le rétrécissement concentrique du champ visuel pour le blanc et pour les couleurs est un caractère également important et constant. Il va toujours en augmentant et au bout de quelques années, le champ visuel ne mesure plus que quelques centimètres de diamètre et le malade ne peut plus se diriger même en plein jour. « Privé alors de la vision périphérique, il est obligé, pour embrasser les objets qui l'entourent, de promener successivement son regard dans tous les sens, ce qui le fait paraître atteint de nystagmus. Dans le même but, il tourne sa tête en différents sens, ce qui lui donne une allure étrange et toute particulière » (Panas, *Leçons sur les rétinites*, 1878). Nous n'avons pas manqué chez nos deux malades d'être frappée par ce fait et le nystagmus noté sans explication complémentaire dans de nombreuses observations n'est en somme qu'un simple corollaire du rétrécissement du champ visuel.

Malgré la réduction du champ visuel périphérique, la vision centrale se maintient longtemps intacte : toutefois elle finit elle-même par s'affaiblir, puis par disparaître complètement. La cécité est alors complète et définitive.

Les signes ophtalmoscopiques de la rétinite pigmentaire sont caractéristiques. Les amas pigmen-

taires irréguliers et anastomosés entre eux par des prolongements rameux rappellent les corpuscules du tissu osseux tels qu'on les voit au microscope. Ils siègent de préférence le long des vaisseaux formant là des travées noirâtres. D'abord rares et périphériques, les amas se multiplient et se rapprochent de la macula qu'ils finissent par entourer. Les vaisseaux deviennent filiformes, le fond d'œil prend une coloration plombée, la papille une teinte cireuse : c'est l'atrophie jaune.

La marche de l'affection est extrêmement lente, jamais régressive et conduit toujours à la cécité. Comme son début se traduit seulement par l'amblyopie crépusculaire, son stade initial reste longtemps méconnu si la notion familiale collatérale ne fait pas pratiquer l'examen systématique du fond d'œil chez le tout jeune enfant (à l'âge de quatre semaines chez un petit malade d'ORNSTEEN). Dans la plupart des observations l'héméralopie attire l'attention à l'âge scolaire. Dans quelques cas rares le début est plus tardif (17 et 20 ans dans l'observation de BOENHEIM).

A côté de cette forme classique on décrit des formes anormales caractérisées par l'aspect atypique de taches pigmentaires par l'absence complète de pigmentation (rétinite pigmentaire, sans pigment, LEBER), par la coexistence de foyers de choroïdite disséminés ou par l'irrégularité des troubles fonctionnels, l'héméralopie faisant défaut et la vision centrale étant altérée dès le début.



Ces anomalies considérées par les ophtalmologistes comme exceptionnelles semblent au contraire assez fréquentes dans la rétinite du syndrome de Lawrence Bardet. C'est même la seule particularité que nous ayons à ajouter à la description qui précède et que nous empruntons aux ouvrages classiques. La forme dite atypique, écrit VELHAGEN, est en quelque sorte la forme typique de la maladie de Lawrence Biedl. La baisse considérable de l'acuité visuelle apparaît nettement, d'après nos propres cas et ceux que nous avons relevés, plus précoce qu'il n'est classique de le dire dans la description de la rétinite pigmentaire non compliquée. On note souvent chez ces enfants, et il en est ainsi dans notre observation I, une acuité visuelle de 1/10 et même au-dessous de ce chiffre. L'étroitesse des vaisseaux à quoi s'associe rapidement l'atrophie cireuse de la papille est constatée dès les premiers examens ophtalmoscopiques et quand la pigmentation, souvent absente et peu abondante, existe elle apparaît en même temps qu'à la périphérie dans la région de la macula (1).

(1) Les chiffres qui suivent sont donnés sous réserve de l'interprétation souvent difficile d'observations peu explicites ou de leurs analyses quand nous n'avons pu nous procurer l'original. Par exemple dans l'observation de Rozabal FARNÈS, cependant partout citée, le compte rendu de la *Revue Neurologique* mentionne seulement : troubles visuels. Nous aurons d'ailleurs la même remarque à faire dans l'analyse des autres symptômes.

Sur 59 cas de syndrome de Lawrence-Bardet nous relevons 17 cas sans détails sur la rétinite pigmentaire ; 16 cas dont celui de Baillart et M^{me} Schiff Wertheimer avec aspects typiques ou voisins de la description classique ; 26 cas dont notre observqion I avec rétinite atypique :

BIEDL, observation n° 6 : Rétinite pigmentaire avec très peu de pigment.

BIEDL, observation n° 7 : à coté de taches pigmentaires quelques foyers dégénératifs de teinte blanc jaunâtre.

Solis COHEN et Edward WEISS, observation n° 13 : champ visuel réduit au point de fixation, taches pigmentaires atypiques.

Solis COHEN, observation n° 6 : Rétinite pigmentaire atypique.

BERNHARDT observations n° 21 et n° 22 : Rétinite pigmentaire atypique. Lésions de dégénérescence de la rétine, mais la pigmentation typique manque. La dégénérescence frappe surtout le centre d'où la grande baisse de l'acuité visuelle.

LISSER, observation n° 25 : Rétinite pigmentaire atypique associée à la rétinite ponctuée albiscens.

DENZLER, observation n° 27 : Foyers de pigmentation blanc jaunâtre à côté de taches typiques.

LANGHE, observation n° 29 : Rétinite sans pigment.

GRIFFITH, observation n° 31 : Pigmentation autour de la papille droite mais rien de typique.

STERLING, observation n° 32 : Rétinite pigmentaire sans pigment.

ORNSTEEN, observation n° 38, 39, 40. Dégénérescence pigmentaire atypique de la rétine.

BECK, observation n° 45 et n° 46 : Taches pigmentaires atypiques.

LOOFT, observations n° 47, 48, 49. Taches fines blanchâtres. Quelques grains de pigment.

REILLY et LISSER, observations n° 54 et n° 55 : Taches

pigmentaires diffuses, foyers hémorragiques. Rétinite pigmentaire atypique.

DEUSCH, observation n° 53 : Papilles décolorées. Vaisseaux très étroits, Quelques foyers rétinien. Il s'agit d'une variété de rétinite pigmentaire.

RIEGER et TRAUNER, observation, n° 43. Dans la région de la macula, petits foyers jaunâtres et taches très fines de coloration brune et noire dont quelques-unes seulement rappellent l'aspect cartilagineux typique.

WILLI, observation n° 23 : Les lésions de la macula prédominent. Pas de signes de rétinite pigmentaire typique.

KRUKMANN et MEYER, observations n° 51, 52. Rétinite atypique. Quelques taches isolées rappellent l'image de rétinite pigmentaire.

A côté de la rétinite pigmentaire on signale dans les examens oculaires le strabisme, l'astigmatisme, la cataracte polaire postérieure (observation de Biedl n° 6 et n° 7 et Deusch n° 53). Il s'agit, sans plus, de malformations accessoires comme il en existe d'aussi nombreuses que variées dans le syndrome de Lawrence-Bardet.

*
* *

LA DYSTROPHIE ADIPOSEO-GÉNITALE constitue le second élément de la maladie de Lawrence-Bardet. Du moins, cette expression figure-t-elle dans la majorité des observations. En réalité, son emploi, emprunté à la description du syndrome de Babinski-

Fröhlich qui comporte effectivement l'association intime des troubles métaboliques et sexuels, ne nous paraît nullement justifié dans tous les cas. C'est au contraire une dissociation fréquente entre ceux-ci qui ressort de la lecture des observations. L'adiposité et les troubles sexuels méritent une étude critique séparée.

Les caractères de l'adiposité de la maladie de Lawrence-Bardet sont exactement ceux des adiposités diencéphalo-hypophysaires qui apparaissent à la suite des encéphalites hypothalamiques d'origine variée (épidémique, syphilitique, infectieuse) ou d'une tumeur de cette région comme dans le syndrome de Babinski-Fröhlich. La localisation élective du pannicule adipeux à la région mammaire, l'abdomen, les lombes et la racine des cuisses ou du moins sa prédominance nettement tronculaire, sont notées avec une fréquence remarquable dans la plupart des observations.

Cette obésité apparaît précocement. Son développement est parfois même fœtal. Rappelons, par exemple, le poids de naissance de 5 kg. 900 de l'enfant de notre observation 1, de 6 kilogrammes dans le cas de BIEDL, etc. Plus souvent cependant l'obésité n'est remarquée par l'entourage que dans la première enfance. Le petit malade de ORNSTEEN avait à 12 mois le poids et la taille d'un enfant de 2 ans, la malade de Bardet pesait 15 kilogrammes à un an. Le degré de l'obésité est très variable. Relevons le poids de 91 kilogrammes à 22 ans de la malade de BIEDL,

les poids respectifs de 100 kilogrammes, 101 kilogrammes de 2 malades de 21 et 15 ans de SOLIS-COHEN.

Dans d'autres cas, par contre, l'adiposité demeure modérée. Le jeune Ro... René de notre observation I pèse 56 kilogrammes pour une taille de 1 m. 48. Chez lui, la répartition de la graisse frappe plus que son importance. L'excès pondéral est plus manifeste chez l'enfant F. de notre observation II : 70 kilogrammes, pour une taille de 1 m. 58.

L'évolution de l'adiposité dans le syndrome de Lawrence-Bardet ne ressort pas nettement de la lecture des observations, car peu de malades ont été réellement suivis durant leur vie et revus à des étapes éloignées. L'impression d'ensemble est que cette viciation du métabolisme est parfois corrigée par la restriction alimentaire et l'opothérapie pluri-glandulaire. Le jeune Ro... René a perdu 6 kilogrammes en 10 mois au point de récupérer un embonpoint voisin de la normale. Cette régression est loin d'être la règle et dans de nombreuses observations on signale l'échec complet du traitement.

*
* *

LES TROUBLES SEXUELS sont moins constants au cours du syndrome de Lawrence-Bardet que l'obésité qui nous paraît une composante fondamentale. De plus leur appréciation est parfois comme nous allons le voir assez difficile.

1^o Leur existence peut être affirmée au delà de l'âge moyen de 15 ans, quand la puberté ne s'est pas faite, que les caractères sexuels, la libido, les menstruations chez la femme ne sont pas apparus, que les organes génitaux externes sont demeurés nettement infantiles (1); ou bien chez l'enfant même très jeune, quand l'hypoplasie génitale est considérable et confine à l'atrophie (2). On peut alors parler dans ces cas de syndrome adiposogénital car les malades se présentent à l'observateur comme des syndromes de Babinski-Fröhlich.

2^o Il existe par contre des observations de syndrome de Lawrence-Bardet dont l'authenticité est certifiée par l'obésité, la rétinite pigmentaire, la polydactylie et le caractère familial, où le développement sexuel s'est accompli normalement (3).

Enfin, dans un troisième groupe qui réunit les cas les plus nombreux on ne peut certifier l'existence même des troubles sexuels ou juger de leur importance. Voici des enfants amenés à l'oculiste avant l'âge de la puberté pour des troubles visuels déjà considérables. Le malade est encore si jeune qu'on ne saurait parler, en l'absence d'atrophie importante,

(1) Observation, LAWRENCE et MOON n^{os} 2, 3, 4; BIEDL, observation 6 et 7; SOLIS-COHEN, n^{os} 13, 14, 15; RICARDONI et ISOLA, observation n^{os} 17, 18, 19; LANGE, observation n^o 29, STERLING, observation n^o 32; THOMAS Mac CRAE et EDWARD WEISS, observation n^o 41; RIEGER et TRAUNER, observation n^o 43, FEEDER observation n^o 44.

(2) BIEDL, observation n^o 8; Madigan THOMAS VERNER MOORE, observation n^o 9.

(3) BERTELOTTI, observation n^o 10; DEUSCH, observation n^o 53, etc.

d'hypoplasie génitale (1). Cependant quelques auteurs signalent chez des enfants s'approchant de la puberté la gracilité de la verge, la petitesse des testicules, leur ectopie (2).

L'avenir des malades de ce troisième groupe n'est malheureusement pas connu. Certains peut-être, normaux en apparence, ne feront pas leur puberté. Chez d'autres le retard sexuel d'abord noté ne sera pas retrouvé ultérieurement. Ce dernier fait nous semble assez fréquent. L'enfant de BERNHARDT (observation n° 21) n'a eu jusqu'à 15 ans « aucun développement génital », revu à 16 ans 1/2 ce retard passager semble rattrapé. Nos deux observations I et II ont trait à des faits identiques. Le malade de DENZLER (observation n° 27) est particulièrement remarquable à cet égard : à 12 ans 1/2 ses organes génitaux sont rudimentaires, à 23 ans WILLI le réexamine et trouve un développement génital normal.

*
* *

LES TROUBLES DE L'INTELLIGENCE, quoique leur degré soit variable, font partie intégrale du syndrome de Lawrence-Bardet.

(1) BARDET (11 ans), obsv. n° 5 ; ORNSTEEN (2 ans 1/2), obs. n° 39 ; GRIFFITH (5 ans), obs. n° 31 ; BECK (10 ans), obs. n° 46 et beaucoup d'autres auteurs.

(2) SOLIS COHEN, obs. n° 16 ; BERNHARDT, obs. n° 22 ; WILLI, obs. n° 23 ; ORNSTEEN, obs. n° 38, etc.

Indépendamment de tout retard intellectuel le comportement des malades est fait d'un mélange d'apathie, d'indifférence avec euphorie, de puérilisme, d'émotivité avec larmes faciles partout notés. Il faut d'ailleurs faire la part dans ce fond mental de ce qui revient à la cécité des petits patients.

Le déficit intellectuel proprement dit est parfois léger. Notre malade René R... (observation I) a pu passer à l'âge normal son certificat d'études primaires, mais son cas paraît assez exceptionnel à cet égard. Les enfants qui se plient à des études élémentaires le font avec difficulté et retard (RICALDONI et ISOLA) BIEDL prend soin de signaler que son malade a appris à lire et « s'intéressa même à la politique ». Le petit F. de notre observation II n'est pas complètement inintelligent, mais n'a jamais su lire correctement même quand sa vision le lui permettait.

Dans la plupart des observations on signale un retard scolaire dû à une arriération mentale importante ; Mac CRAE note chez sa malade de 15 ans un âge mental de 5 ans. Dans l'observation de DENZLER l'enfant à 5 ans prononçait à peine quelques mots sans faire de phrases. A 8 ans l'enfant de LISSER n'exécute encore que les tests selon SIMON et BINET d'un sujet de 2 ans. Les mots imbécillité, débilité mentale reviennent fréquemment dans les observations.



LA POLYDACTYLIE est une malformation congénitale des mains et des pieds caractérisée par la présence de doigts surnuméraires. Il s'agit parfois de doigts et orteils supplémentaires à orientation correcte et la radiographie précise s'ils s'insèrent ou non sur un métacarpien spécial. A un degré moindre il s'agit seulement d'un doigt bifide pouvant débiter à la phalange, à la phalangine ou se limiter dans les cas atténués à la phalange unguéale, qui est étalée et aplatie. Au minimum, seul l'ongle est double. La polydactylie est souvent due à l'existence de doigts aberrants implantés sur les doigts chefs de file, pouce et auriculaire, premier et cinquième orteils. Leur implantation peut être osseuse ou molle. Les doigts aberrants sont quelquefois très rudimentaires et réduits à un simple bourgeon charnu. L'ablation de ces doigts inesthétiques est d'ordinaire pratiquée dès le plus jeune âge.

Cette malformation si banale est d'une telle fréquence dans le syndrome de Lawrence-Biedl qu'elle mérite d'entrer dans sa définition. Nous la trouvons mentionnée 42 fois sur 57 cas. 5 fois elle est remplacée par la syndactylie.

L'absence de toute malformation se retrouve seulement 10 fois. Dans 3 cas syndactylie et polydactylie sont associées.

*
* *

En plus des symptômes majeurs du syndrome : rétinite pigmentaire, adiposité, troubles sexuels, retard intellectuel, polydactylie, les observations mentionnent des MANIFESTATIONS DIVERSES. Certaines sont contingentes et d'intérêt médiocre : atrésie anale, spina-bifida (1 cas), malformations cardiaques (1 cas), déformations craniennes (crâne en tour, brachycéphalie), surdi-mutité.

La présence au cours d'une maladie familiale et héréditaire de malformations variées qui y figurent au même titre que la polydactylie n'a d'ailleurs rien pour nous surprendre.

La taille de la plupart des malades est au-dessous de la normale ; RICARDONI et ISOLA l'ont cependant trouvée élevée dans leurs 4 observations. Les mains et les pieds sont très souvent larges et courts. Une hyperlaxité ligamenteuse n'est pas rare. Elle est assez marquée dans les cas de LAWRENCE et MOON pour entraîner des troubles de la marche.

Parfois, la *peau* est légèrement infiltrée avec une sécheresse marquée surtout à la face externe des bras. Dans quelques cas on trouve une grande ichtyose généralisée. La chevelure est abondante, les cheveux épais et secs, les sourcils peu fournis. En cas d'insuffisance génitale, les poils axillaires et pubiens manquent. La face reste glabre chez l'homme. L'acrocyanose est presque constante.

Les troubles gastro-intestinaux semblent fréquents. Constipation et douleurs abdominales sont souvent notées (BIEDL, DENZLER, WILLI, nous-même).

Nous n'avons trouvé que 6 fois des *perturbations de la série infundibulo-tubérienne autres que le syndrome adiposo-génital*. Leur intérêt ne saurait cependant échapper. Dans 6 cas il s'agit de *diabètes insipides* légers mais certains. En effet la polyurie et surtout la polydipsie existent dans les observations de BIEDL (1 cas), Mac CRAE (1 cas), BERNHARDT (1 cas), MADIGAN et Thomas VERNER MOORE (1 cas), DEUZLER (1 cas), nous-même, observation II.

Dans notre seconde observation, à la polydipsie s'associe une faim excessive et l'on sait que la boulimie est souvent révélatrice d'une altération infundibulaire depuis que les travaux de MULLER, GRUNSTEIN, GASTEX, CAMANER sont parvenus à préciser l'existence d'un « centre de la faim » dans le diencéphale (LHERMITE).

De SCHWEINITZ et BOENHEIM signalent dans leurs observations « une légère acromégalie ». Nous croyons que si la chose eût été nette les auteurs se seraient montrés plus explicites. L'absence de tumeur de l'hypophyse dans ces cas rend encore plus douteuse l'authenticité de cette dystrophie dont l'origine hypophysaire pure et non diencéphalique n'est plus discutée aujourd'hui.



Les perturbations des métabolismes de l'eau, des lipides et des glucides dans lesquels les centres nerveux de la base du cerveau jouent un rôle fondamental ont été recherchées chez certains malades. Les résultats obtenus sont peu significatifs.

Le métabolisme de l'eau s'est montré normal chez les malades qui n'avaient pas de diabète insipide. Les épreuves de VOLHARDT ont été physiologiques dans tous les cas où elles ont été pratiquées.

Le métabolisme des glucides a été étudié par la recherche de la tolérance aux sucres. Dans 14 cas, 4 fois elle s'est montrée normale (1), 10 fois nettement accrue (2). La glycémie à jeun sans être pathologique est en général basse (0,80 gr. dans notre cas I).

Le métabolisme basal a été pratiqué chez 15 malades. On l'a trouvé 6 fois normal (3) et 9 fois diminué (4) dans des proportions peu considérables (en moyenne de 20 à 30 %).

(1) SOLIS COHEN et E. WEISS, obs. n° 15, obs. n° 16 ; ORNSTEEN obs. n° 38 ; THOMAS Mc CRAE et E. WEISS, obs. n° 41.

(2) BARDET, obs. n° 45 ; BERTOLOTTI, obs. n° 10 ; RICALDON et ISOLA, obs. n° 17, 18, 19, 20 ; BERNHARDT, obs. 22 ; DENZLER, obs. n° 27 ; GRIFFITHS, obs. 31, obs. I.

(3) Obs. II, SOLIS COHEN et E. WEISS, obs. n° 14 ; BERNHARDT, obs. n° 21, n° 22 ; ORNSTEEN, obs. n° 38 ; DEUSCH, obs. n° 53.

(4) Obs. I, SOLIS COHEN et E. WEISS, obs. n° 13, n° 15, n° 16 ; WILLI, obs. n° 23, n° 24 ; THOMAS Mc CRAE et E. WEISS, obs. n° 41 ; BOENHEIM, obs. n° 50 ; BEILLY et LISSER, obs. n° 54.

L'action dynamique spécifique des aliments a été recherchée 7 fois. Elle a été 2 fois normale (1) 5 fois diminuée (2).

Enfin *l'examen interférométrique* du sang a été fait 3 fois et n'a donné aucun résultat intéressant.

L'étude radiologique de la selle turcique sera faite dans le chapitre suivant.

*
* * *

Nous sommes mal renseignés par les observations
SUR L'AVENIR DES MALADES atteints du syndrome
de LAWRENCE BARDET.

L'évolution générale est dominée par celle de la rétinite pigmentaire que dénoncent précocement les troubles visuels. La marche vers la cécité est progressive et infaillible et on peut imaginer que la plupart des malades finissent leurs jours dans des Instituts d'Aveugles où seules leur arriération mentale et leur adiposité les distinguent des autres. Aussi les ophtalmologistes sont-ils les mieux placés pour observer et décrire cette maladie.

(1) Notre observation I ; BOENHEIM, obs. n° 50.

(2) Notre observation II ; BERNHARDT, obs. n° 21 et n° 22 ; WILLI, obs. n° 24 ; DEUSCH, obs. n° 23.

CHAPITRE IV

ÉTIOLOGIE

La maladie de LAWRENCE-BARDET frappe indifféremment les deux sexes. Elle atteint tous les groupes ethniques sans prédominance particulière pour l'un d'entre eux.

C'est une affection congénitale et héréditaire comme le prouve nettement son caractère familial.

*
* *

Le caractère familial apparaît constamment dans les familles nombreuses quand une enquête étendue est possible et surtout si l'on tient compte non seulement de l'existence du syndrome chez plusieurs membres de la même famille, mais aussi d'une ou de plusieurs de ses composantes, rétinite pigmentaire, malformation des extrémités chez les ascendants et les collatéraux.

La polyléthalité si fréquente dans ces familles porteuses de tares héréditaires multiples contribue peut-être à diminuer le nombre de cas. En particulier,

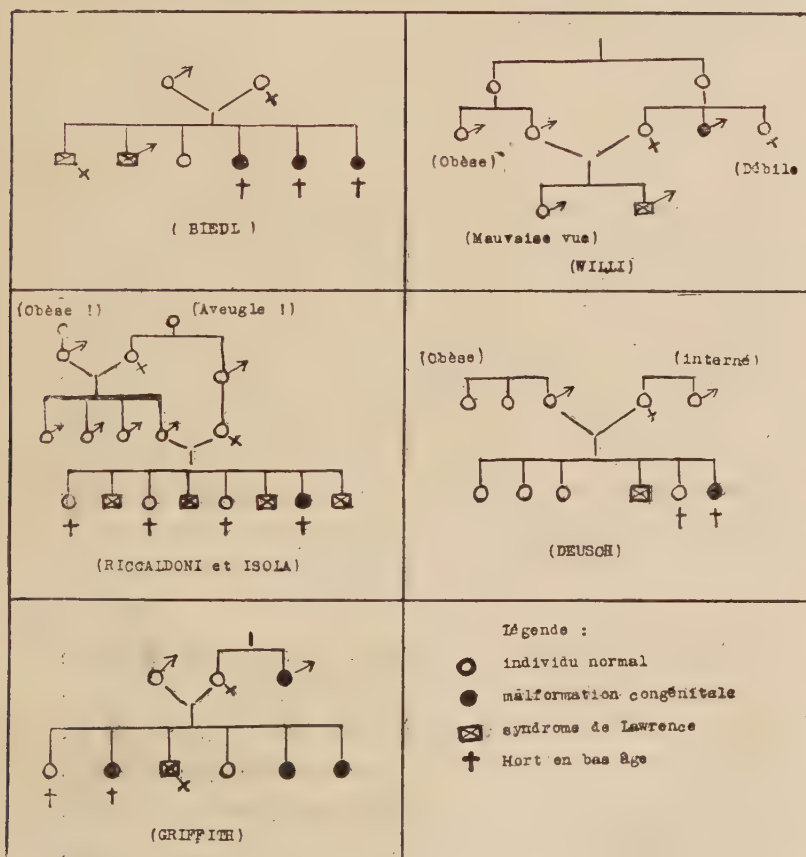
il est permis de supposer que bien des enfants polydactyles morts en bas âge — et ceux-ci sont nombreux — auraient présenté s'ils avaient vécu une rétinite pigmentaire, de l'obésité, des troubles sexuels.

On peut donc incriminer quand la notion hérédofamiliale manque, l'insuffisance ou les difficultés de l'enquête, soit que le malade soit enfant unique, soit que des renseignements précis sur les collatéraux ou éloignés ou dispersés fassent totalement défaut. Il en est ainsi dans nos deux observations.

De l'étude toujours facile des *ascendants directs* ressortent 2 constatations : la *fréquence de la consanguinité* des parents que nous avons trouvée 6 fois, et surtout le fait que ceux-ci sont *toujours indemnes*. Nous n'avons relevé en effet aucun cas d'hérédité directe continue dans nos observations. Il est probable que ces malades sont inféconds et sans descendance directe.

L'hérédité de cette maladie est donc essentiellement une hérédité collatérale. La proportion de frères et sœurs malades dans les familles nombreuses est importante. Dans les observations de LAWRENCE et MOON cette proportion est de 4 sur 10, elle est de 4 sur 8 dans celle de RICARDONI et ISOLA, de 4 sur 7 dans celle de SOLIS COHEN et WEISS. Les autres enfants sont soit indemnes soit atteints d'une malformation congénitale telle que atrésie anale, polydactylie ou syndactylie. Il est rare qu'un syndrome de LAWRENCE demeure isolé laissant tous les autres frères et sœurs indemnes.

Exemples d'arbres généalogiques reconstitués d'après quelques observations



Chez les autres collatéraux : oncles, tantes, neveux et nièces, cousins à divers degrés on signale souvent soit une cécité soit de l'obésité soit de la polydactylie avec une imprécision bien compréhensible pour des parents si éloignés.

*
* *

La transmission de la maladie de Lawrence obéit aux lois de Mendel et se fait selon le mode récessif. Celui-ci explique la possibilité de l'hérédité discontinue — qui au contraire exclut la dominance —, puisque les individus qui véhiculent une tare récessive peuvent être indemnes et que rien ne trahit l'atavisme qu'ils transmettent. Si l'on ajoute à cette notion que la maladie de LAWRENCE-BARDET entrave la reproduction de ceux qu'elle atteint, on comprend que l'hérédité discontinue y soit même la règle.

Une telle maladie est forcément *très rare* puisque son apparition chez les enfants nécessite la présence latente de la tare chez le père *et* chez la mère, éventualité essentiellement favorisée par les *unions consanguines*. Quand une telle condition est réalisée et que plusieurs enfants naissent et vivent, la maladie frappe toujours plusieurs d'entre eux : les affections héréditaires récessives sont, en effet, des *maladies fraternelles*. Mais parmi les enfants épargnés, certains, que nous sommes incapables de distinguer, ce qui,

disons-le ici, rend *impossible toute prophylaxie* de la maladie, gardent en eux la tare familiale et la transmettent à leur descendance. La tare se perpétue ainsi à travers des générations saines tant que l'un seulement des deux procréateurs en est porteur.

On distingue selon leur période d'apparition, — leur signification restant d'ailleurs identique —, les *malformations* familiales qui sont innées et les *maladies* familiales qui sont à développement post-natal. On sait combien il est fréquent de voir plusieurs *malformations* familiales coïncider ou alterner chez les sujets d'une même famille ; de même une *malformation* familiale et une *maladie* familiale peuvent coïncider ou alterner (APERT). La maladie familiale l'emporte bien entendu en importance du point de vue nosologique sur la malformation qui demeure contingente et accessoire. Citons pour illustrer ces faits les coïncidences et alternances de paraplégie spasmodiques familiales et de syndactylie (DUCHATEAU), d'atrophie essentielle familiale du nerf optique et d'acrocéphalie (MULLER), etc. (1).

Tout ce qui précède est très exactement applicable à l'affection qui nous occupe : la maladie de LAWRENCE-BARDET est une *affection rare*, favorisée par les *unions consanguines*, à hérédité *collatérale*, surtout fraternelle. On y observe la coïncidence et l'alternance d'une maladie familiale et d'une malformation familiale des extrémités.

(1) Cités par APERT.

*
* * *

Le sexdigitisme, la syndyctalie sont parmi les plus communes des *malformations* familiales des extrémités. Elles ont dans le syndrome une importance secondaire, elles demeurent contingentes, inconstantes quoique fréquentes et existent souvent, nous l'avons vu, chez les collatéraux à l'exclusion de la rétinite et de l'obésité. D'ordinaire facultativement dominantes ou récessives, elles suivent ici cette dernière modalité.

La rétinite pigmentaire est une *maladie familiale* dont l'hérédité mendélienne selon le mode récessif est, elle aussi, bien connue. Par contre, la dystrophie adiposo-génitale s'est montrée jusqu'ici, en dehors de la maladie que nous étudions (1), comme une affection toujours acquise.

Ce fait a paru si intéressant à noter qu'un grand nombre d'observations de maladie de LAWRENCE ont été rapportées par leurs auteurs pour l'obésité congénitale et familiale qu'elles comprenaient. L'association d'une malformation (polydactylie) ou d'une maladie (rétinite pigmentaire) indiscutablement congénitales et familiales ne venaient pour eux que

(1) Le cas de LAIGNEL LEVASTINE et PITSULESCU d' : « Obésité familiale avec perturbations endocrines ». (*S. M. H.*, 13-2-1914) celui de « Syndrome adiposo-génital familial » de J. TROISIER et MONNEROT-DUMAINE (*S. M. H.*, 3-5-1929) qui d'ailleurs ne sont nullement comparables entre eux n'entraînent ni l'un ni l'autre la conviction.

dénoncer ou confirmer ce caractère héréditaire et les opposer aux obésités centrales acquises. Quand celles-ci sont d'étiologie connue, tumeur (syndrome de Babinski-Fröhlich), encéphalite, méningite chronique de la base, elles se montrent au contraire « accompagnées de symptômes en rapport avec une irritation ou une compression de la base de l'encéphale ou des régions avoisinantes de la loge hypophysaire » (RICALDONI et ISOLA). Parfois même, c'est le degré extrême de l'aplasie génitale et la grande précocité de l'obésité qui viennent signer l'origine congénitale de la dystrophie. Il en est ainsi dans l'intéressante observation de J. J. MADIGAN et Thomas VERNER MOORE (observation n° 9) dont les auteurs tirent la conclusion suivante : « Il existe peut-être un petit nombre de cas dont l'origine est prénatale et dans lesquels le facteur héréditaire joue un rôle ».

On comprend le soin souvent excessif qu'ont pris les auteurs à rechercher dans les antécédents des malades tous les épisodes suspects d'encéphalite, à noter l'absence de tout signe clinique de tumeur de la base du crâne, à examiner minutieusement les radiographies des selles turciques et à en noter les plus légères anomalies, à éliminer enfin le rôle éventuel de la syphilis.

C'est ainsi que Thomas CRAE et Edward WEISS, LISSER relatent dans le passé de leurs malades des accidents méningés, une léthargie passagère. KRUKMANN et MEYER cherchent une relation de cause à

effet entre la rougeole et la coqueluche et l'obésité apparue pendant la convalescence de ces deux maladies. Dans les cas de BERNHARDT un traumatisme obstétrical pourrait être invoqué.

La selle turcique a été radiographiée dans 37 cas et reconnue 17 fois normale (y compris nos deux observations). Les petites anomalies que dans les autres cas les auteurs signalent ont été diversement interprétées, mais rarement dans le sens d'une tumeur de l'hypophyse. MADIGAN et T. V. MOORE notent l'aplatissement de la selle turcique, l'usure des clinoides antérieures et postérieures et ils concluent prudemment : « Cet aspect suggère l'idée d'une tumeur de l'hypophyse » BERTOLOTTI trouve une selle turcique profonde, des apophyses clinoides antérieures et postérieures qui tendent à se rapprocher. Il attribue tendancieusement cet aspect à la tension de la tente de l'hypophyse qui s'insère sur ces clinoides sous la poussée d'une tumeur supra-sellaire dont il « croit pouvoir noter l'opacité ».

Qu'il s'agisse de petitesse ou de profondeur excessives de la fosse pituitaire, du développement plus ou moins accentué des apophyses clinoides qui se rejoignent en un véritable pont osseux (RICALDONI et ISOLA) ou sont au contraire effacées au point de paraître absentes, d'une lame quadrilatère abrupte, épaisse et surélevée (RAAB), il nous semble que toutes ces petites particularités ne sortent pas du cadre des variations individuelles bien connues du squelette de cette région. Les auteurs y cherchent

d'ailleurs, plutôt que des signes de tumeur, un argument en faveur d'une pathogénie. Nous verrons, en particulier, l'interprétation donnée par RAAB aux anomalies de la lame quadrilatère.

La syphilis a été presque toujours minutieusement recherchée, mais on ne trouve à son actif que deux cas douteux (observations de ORGAZ et de LANGE).

Quel est cependant le rôle de la syphilis envisagée comme facteur général de dystrophie ? C'est là un problème qui se pose pour toutes les malformations congénitales, familiales ou non, et auquel les auteurs donnent des réponses variées. Le traitement antisiphilitique a été presque toujours tenté, mais dans aucun cas il ne paraît avoir arrêté l'évolution naturelle de la rétinite vers la cécité.

CHAPITRE V

LIMITES DU SYNDROME DE LAWRENCE-BARDET

Limité comme nous l'avons fait à l'association d'une rétinite pigmentaire et d'une adiposité centrale avec dystrophie génitale et arriération mentale plus ou moins marquées, la maladie de LAWRENCE-BARDET constitue une entité *dont il est impossible de décrire des formes cliniques*. La présence ou l'absence de la polydactylie qui constitue un symptôme fréquent, mais accessoire, ne peut servir de base à une classification, pas plus que le degré des troubles sexuels également très variable.

Cependant plusieurs auteurs élargissent le cadre de la maladie de LAWRENCE-BIEDL en décrivant des *formes incomplètes*, que l'on pourrait admettre si elles coexistaient dans une même famille à côté de formes complètes et typiques. On pourrait selon cette conception que nous ne partageons pas envisager quatre variétés de *formes frustes* :

1^o RAAB, BOENHEIM, SOLIS-COHEN recherchant dans la littérature ophtalmologique des syndromes de LAWRENCE-BIEDL antérieurs à la description de cette maladie croient devoir retenir *certain cas*

d'association de rétinite pigmentaire avec polydactylie (1). BAILLART et M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER (*Bulletin d'Ophtalmologie*, février 1932) présentent un cas de rétinite pigmentaire avec malformations digitales et se demandent s'ils n'ont pas affaire à une forme fruste de syndrome de LAWRENCE-BIEDL dont ils soulèvent l'étiologie hérédo-syphilitique possible. En réalité, ces coexistences de rétinite pigmentaire et d'autres affections héréditaires, polydactylie et éventuellement arriération mentale et surdi-mutité, est très banale et sans individualité.

2^o RAAB, examinant systématiquement les rétinites pigmentaires que lui adresse son collègue ophtalmologiste ELSCHNIG dans le but de trouver des observations de syndrome de LAWRENCE-BIEDL fruste, retient deux cas avec impuissance génitale chez un homme, aménorrhée chez une femme. BOENHEIM (*Contribution à l'étude du syndrome de Lawrence-Biedl. Endokrinologie*, 1929) chez deux frères de 28 et 30 ans atteints de rétinite pigmentaire, mais ni obèses ni polydactyles, porte le même diagnostic parce qu'ils sont impuissants. Il note en plus chez l'un d'eux une « légère acromégalie » et une selle turcique un peu anormale. Nous rejetons ces cas frustes, la *dysménorrhée* et la *frigidity*, en l'absence d'hypoplasie des organes génitaux, n'ayant aucune signification diencéphalo-hypophysaire.

(1) STOR (*Klin Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1865) ; HÖRING (même référence) ; DARIER (*Archives ophtalmologiques* 1887) cité par BARDET.

3° Dans le même esprit, H. ZONDEK, parce qu'il trouve une *hypertolérance aux hydrates de carbone et de l'abaissement de l'action spécifique dynamique des aliments chez ses malades atteints de rétinite pigmentaire*, croit avoir affaire à des formes frustes de LAWRENCE-BIEDL. WEILL et PAYEUR (Contribution à l'étude du syndrome de LAWRENCE-BIEDL, *Bulletin d'Ophtalmologie*, 1931) tirent des conclusions analogues en se basant sur l'examen interférométrique de leur malade qui montre « un hypofonctionnement des glandes génitales, une absence congénitale de post-hypophyse (*sic*), de l'hyperfonctionnement de l'hypophyse antérieure ». Nous ne pensons pas que les déductions tirées de ces épreuves intéressantes, mais d'interprétation difficile soient variables.

4° *L'absence de rétinite pigmentaire* élimine également, selon nous, le diagnostic de maladie de LAWRENCE. Cependant, Edward WEISS chez deux sœurs obèses, arriérées, dysménorrhéïques et sourdes se demande s'il ne s'agit pas d'une variante de cette maladie où la surdité (non congénitale dans cette observation) remplacerait la rétinite pigmentaire.

Cette extension excessive des limites du syndrome lui enleverait, selon nous, toute son individualité. Nous nous refusons d'étiqueter maladie de LAWRENCE-BARDET les « formes frustes » sans signe diencéphalo-hypophysaire *clinique* authentique ou sans rétinite pigmentaire.

*
* *

Nous avons montré dans le chapitre précédent que l'existence d'une dystrophie adiposo-génitale hérédofamiliale était une notion nouvelle. RICALDONI et ISOLA l'ont si bien reconnu qu'ils se demandent si elle n'est pas la seule composante nécessaire et suffisante du syndrome. Ils arriveraient même volontiers à regarder une dystrophie adiposo-génitale isolée sans rétinite pigmentaire ni polydactylie comme la forme la plus fruste du syndrome de LAWRENCE-BIEDL à condition qu'elle soit hérédofamiliale, car ce « type dysplasique s'opposerait au type purement accidentel de FRÖHLICH-BABINSKI ».

L'hypothèse de RICALDONI et ISOLA est logique, mais les dystrophies adiposo-génitales congénitales jusqu'ici observées se sont toujours montrées associées à la rétinite pigmentaire. Or, nous verrons dans le chapitre suivant que cette coexistence n'est pas simplement accidentelle puisqu'elle repose sur l'embryologie commune de l'hypothalamus et de la rétine.

Pour rester dans le domaine des hypothèses, nous admettrions plus volontiers comme variante du syndrome de LAWRENCE-BARDET, l'association de rétinite pigmentaire et d'autres troubles diencephalo-hypophysaires, tel qu'un diabète insipide, parce qu'il aurait, au siège près des lésions, la même signification pathogénique et clinique.

CHAPITRE VI

PATHOGÉNIE

Les auteurs qui ont reconnu l'individualité clinique du syndrome constitué par l'association : rétinite pigmentaire, obésité avec dystrophie génitale, malformation des extrémités se sont demandé s'il y avait simple coexistence entre ces manifestations ou si au contraire elles ne relevaient pas d'un même facteur causal qui puisse expliquer leur réunion.

Pour BARDET, le lien entre l'adiposité et les lésions digitales n'est pas douteux et doit être recherché dans l'hypophyse. Il rappelle que BABÈS (communication à l'Académie des Sciences, 1904) soutient l'existence d'un centre trophique qui préside au développement des membres et qu'il situe « à la base du crâne, au niveau du sphénoïde et de la glande pituitaire ». Il est logique de penser qu'une lésion hypophysaire survenue pendant la vie embryonnaire puisse troubler l'évolution régulière des membres et l'histogénèse des extrémités et entraîner

des malformations telles qu'une polydactylie ou une syndactylie et cette véritable « acromélie », caractérisée par le raccourcissement des segments distaux des membres, la brièveté des mains et des pieds avec doigts courts et effilés, inverse de l'acromégalie, et qui accompagne l'obésité hypophysaire active. BARDET tire même argument de l'existence de malformations des extrémités pour affirmer et la localisation sur l'hypophyse du processus morbide qui engendre l'obésité et de l'époque où s'est produite cette atteinte hypophysaire : « La polydactylie *signe* l'origine hypophysaire de l'obésité et *date* la lésion glandulaire qui a conditionné la dystrophie ». En réalité la théorie de BABÈS n'est pas en concordance avec les faits, puisque la polydactylie est une malformation *atavique*, et la théorie de BARDET qui en dérive est insoutenable.

RAAB se demande si au contraire les malformations staturales ne sont pas primitives et les perturbations métaboliques secondaires par le mécanisme suivant : il a vu souvent chez ses malades de la brachycéphalie et des anomalies du « dorsum sellae » qui apparaît surélevé et épaissi sur les radiographies de la selle turcique ; il en résulterait, d'une part, une prédisposition à l'hydrocéphalie ventriculaire avec hypertension intracrânienne et, d'autre part, une compression directe des centres infundibulo-tubériens amenant l'adiposité et l'hypoplasie génitale par perturbation des centres diencéphaliques végétatifs correspondants, ou par interruption de la

neurocrinie hypophysaire au niveau de la tige du tuber cinereum, voie conductrice hormonale, ou encore par atteinte de l'hypophyse elle-même. RAAB se demande même si l'atrophie optique ne serait pas elle aussi mécanique. Cette hypothèse, ingénieuse. au point d'en être simpliste, nous paraît à rejeter. Elle ne concorde nullement avec la majorité des faits : les malformations osseuses dont parle RAAB, en particulier celles de la lame quadrilatère, n'ont été que rarement signalées.

D'autres auteurs enfin ont voulu trouver un rapport de cause à effet entre le dysfonctionnement diencephalo-hypophysaire et la rétinite pigmentaire (SMITH, ALLEN, HOGBEN, B. ZONDEK et KROHN...). La pars intermedia sécréterait une hormone qui joue un rôle dans le métabolisme du pigment et l'altération pigmentaire de la rétine serait ainsi consécutive à un trouble hypophysaire (1). Mais l'action de cette hormone, bien démontrée sur les mélanaphores de la grenouille et de certaines espèces de poissons, est un phénomène réversible, alors que les altérations de l'œil chez l'homme ont un caractère toujours progressif (H. ZONDEK). De plus, comme l'ont fait remarquer VELHAGEN et bien d'autres auteurs, l'atrophie de la rétine est primitive et la pigmentation est secondaire au processus de dégénérescence, et la rétinite sans pigment est fréquente. Cette théorie ne résiste pas encore à l'analyse des faits.

(1) Le foie jouerait également un rôle dans le métabolisme pigmentaire et BOHNEIM aurait trouvé une hépatomégalie dans un de ses cas.

*
* *
*

En somme, il serait vain de chercher des rapports pathogéniques entre les composantes du syndrome de Lawrence-Bardet. Nous ne croyons pas qu'un même facteur causal détermine deux ou plusieurs d'entre elles. Rétinite pigmentaire, adiposité, dystrophie génitale, arriération mentale, malformations des extrémités, atrésie anale éventuellement relèvent individuellement des mêmes lésions, des mêmes dysfonctionnements, des mêmes pathogénies, quand elles existent isolément et quand elles sont réunies en un syndrome. On trouvera ailleurs les théories proposées pour expliquer la dégénérescence de la rétine, les arrêts ou les vices de développement qui conditionnent l'arriération mentale, les malformations des extrémités. Par contre on doit s'arrêter sur l'adiposité et la dystrophie génitale, non pas pour rappeler les discussions que soulève le problème du siège précis des lésions et du mécanisme intime qui les conditionne en général, mais parce que ce sont les seuls symptômes du syndrome de Lawrence-Bardet dont l'étiologie congénitale ou hérédo-familiale ne soit pas habituelle et que des conclusions intéressantes peuvent être tirées, comme nous le verrons plus loin, de ce dernier fait. Mais revenons d'abord à la question première de l'association des composants du syndrome et à son individualité.



Il n'existe pas, avons-nous dit, de rapports de causalité entre les composants du syndrome. Mais est-ce à dire que leur *juxtaposition* soit l'unique effet du hasard ?

Nous pouvons répondre positivement à cette question pour ce qui est des malformations congénitales hérédo-familiales ou non, polydactylie, syndactylie, atrésie anale, difformités craniennes, etc., qui se rencontrent occasionnellement dans le syndrome de Lawrence-Bardet. Constatons sans plus que la polydactylie est remarquablement fréquente dans les familles atteintes de cette maladie mais que son atavisme demeure indépendant de celui de la rétinite pigmentaire avec adiposité. Aussi avons-nous vu souvent dans une même famille des sujets atteints du syndrome complet, d'autres de rétinite pigmentaire avec adiposité et dystrophie génitale sans polydactylie, d'autres enfin de polydactylie isolée.

Au contraire, le groupement étroit : rétinite dégénérative-adiposité avec dystrophie génitale qui constitue la base du syndrome de Lawrence ne résulte pas d'une réunion accidentelle. Nous en trouvons en effet une explication satisfaisante basée sur le développement embryologique de la région hypothalamique du diencéphale. « On sait que les expansions latérales des vésicules cérébrales antérieures primitives s'épanouissent en vésicules ocu-

lares. Les vésicules oculaires restent en relation avec la partie de la vésicule cérébrale primitive qui deviendra le diencéphale par la tige visuelle qui deviendra plus tard le nerf optique » (H. ZONDEK). Le fait de cette connexion embryologique devait logiquement se traduire par des manifestations cliniques pathologiques connexes de la rétine et du diencéphale tirant leur origine d'un vice de développement héréditaire — ou du moins amorcé dès la vie fœtale — de certaines cellules de ces deux formations nerveuses.

A ce point de vue, écrit ZONDEK, « l'aspect de la forme juvénile de l'idiotie amaurotique du type Spielmeyer-Vogt suggère la même réflexion. Dans ce dernier cas, il s'agit d'une affection cérébrale sans qu'il soit possible de lui assigner une localisation précise. K. VELHAGEN junior a décrit récemment deux cas d'idiotie amaurotique familiale dans lesquels existait une dystrophie adipeuse à côté du trouble oculaire. Le trouble oculaire dont il s'agit *dans les deux formes de maladie décrites* consiste dans une altération dégénérative au sens d'une rétinite pigmentaire ». La pénétration du pigment, consécutive et secondaire à la destruction de la rétine *aussi bien que du nerf optique*, peut manquer. Nous avons même vu que les rétinites pigmentaires atypiques sont très fréquentes dans la maladie de Lawrence.

L'association : rétinite pigmentaire, — dystrophie adiposo-génitale repose donc sur une base embryolo-

gique qui vient confirmer et éclairer la notion que la seule clinique nous avait conduite à admettre *a priori* : cette association constitue l'essentiel du syndrome de Lawrence-Biedl. « Les autres anomalies, polydactylie, atrésie de l'anūs, difformités du crâne, etc., qui se rencontrent occasionnellement en même temps que le *groupement étroit d'anomalies cérébrales* constituant la base du syndrome de Lawrence-Biedl ne représenteraient que la réunion accidentelle de caractères génotypiques somatiques au groupement de caractères cérébraux » (A. M. ORNSTEEN).

Nous avons vu 6 fois un diabète insipide s'ajouter à l'obésité d'origine centrale et à la rétinite pigmentaire. Mais nous ne connaissons pas d'observations où le diabète insipide constituerait le seul trouble du complexe diencéphalo-hypophysaire. De tels cas, s'il en existe, doivent être logiquement rattachés au syndrome de Lawrence-Bardet dans lequel nous ne craindrions pas de faire entrer toutes les manifestations pathologiques *congénitales* associées de la rétine et du diencéphale.

*
* * *

Peut-on, en l'absence de tout document anatomique, préjuger de la nature et du siège des lésions qui conditionnent l'adiposité et la dystrophie gén-

tale du syndrome de Lawrence-Bardet ? Des conclusions d'ordre plus général peuvent-elles être tirées de la nature congénitale si peu habituelle qu'elles y présentent ?

BARDET croit à une dyshypophysie fœtale ayant lésé l'hypophyse en totalité au cours de la vie intra-utérine ; nous connaissons déjà sur quels arguments il fonde cette hypothèse. RICARDONI et ISOLA pensent eux aussi à une hypoplasie de la pituitaire et fondent leur théorie sur la petitesse de la selle turcique. Nous savons que ces arguments sont également sans valeur.

BIEDL et la majorité des auteurs incriminent le diencéphale. L'obésité, la dystrophie génitale dépendent d'un vice de développement embryonnaire des centres nerveux dont les recherches de MARBURG (1908), AESCHNER (1912), de CAMUS et ROUSSY, puis de LESCHKE et d'autres (1913-1924) ont mis en évidence le rôle fondamental dans le mécanisme des fonctions métaboliques et génitotrophiques.

Les connexions embryologiques de l'hypothalamus et du nerf optique, dont la rétine n'est que l'épanouissement, apportent un argument de poids en faveur de cette hypothèse. La maladie Lawrence-Bardet rentrerait dans le cadre de ces maladies familiales des centres nerveux dont la caractéristique anatomique est une *agénésie* qui frappe électivement certaines cellules d'un système, cellules pyramidales de l'écorce cérébrale dans l'idiotie amaurotique, cellules de Purkinje du cer-

velet dans l'hérédo-ataxie cérébelleuse, cellules de la colonne de Clarke dans la maladie de Friedreich, etc. La même agénésie, le même processus dégénératif frapperaient dans la maladie de Lawrence-Bardet un ou plusieurs centres diencéphaliques et s'étendraient au système rétinien.

Mais le mécanisme intime et encore si mystérieux des centres végétatifs de la base du cerveau, pour répondre à notre seconde question, n'en tire, avouons-le, qu'un bénéfice médiocre. On sait que l'hypophyse et particulièrement la pars intermedia, au profit de laquelle on a voulu dépouiller la post-hypophyse, influence par neurocrinie le fonctionnement du diencéphale dont les centres végétatifs commandent à leur tour toutes les endocrines, dont l'hypophyse elle-même. L'hypothyroïdie que traduit, en l'absence de signes cliniques, l'abaissement du métabolisme basal dans la grande majorité de nos observations, s'explique facilement. Mais l'adiposité, les troubles génitaux dont l'origine diencéphalique est certaine dans le syndrome de Lawrence-Bardet sont-ils la conséquence directe des lésions des centres métabolique et génitotrophique ? Ou ces centres n'agissent-ils que par le dysfonctionnement hormonal subséquent de la pituitaire ? Enfin les lésions dysplasiques qui frappent le diencéphale dans le syndrome de Lawrence-Bardet ne s'étendent-elles pas elles-mêmes à la tige infundibulaire et au lobe intermédiaire qui en sont l'expansion embryologique et anatomique ? Autant de questions qui soulèvent le

problème infiniment complexe de la physiologie de l'entité diencéphalo-hypophysaire et que nous laissons sans réponse.

*
* *

L'opothérapie constitue le seul traitement logique de l'adiposité, du retard sexuel, de l'hypothyroïdie. Elle a été tentée dans la plupart des cas avec des résultats très irréguliers. Elle ne peut prétendre qu'à suppléer aux défaillances glandulaires secondaires aux perturbations cérébrales qui sont définitives.

Nous n'avons pas à envisager ici le traitement, d'ailleurs si décevant, de la rétinite pigmentaire qui conduit infailliblement les malades à la cécité. Le traitement spécifique a été régulièrement mais vainement mis en œuvre.

OBSERVATIONS NON INÉDITES

OBSERVATIONS 1 à 4

LAWRENCE ET MOON. QUATRE CAS DE « RÉTINITE PIGMENTAIRE SURVENUS DANS LA MÊME FAMILLE ACCOMPAGNÉES D'ARRÊT DU DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL », (*British ophthalmic Review* 1865, analysée dans les *Annales Oculistiques*, 1865).

Famille T. Parents indemnes de toute tare apparente, non consanguins. 10 enfants, 2 décédés dans l'enfance, 4 entièrement normaux.

1^o Marian T. 7 ans.

Cécité nocturne depuis 2 ans, nystagmus latéral. Examen ophtalmoscopique : rétinite pigmentaire.

Taille : 1 m. 12.

Obésité.

Retard intellectuel.

2^o T. 15 ans, faiblesse de la vue depuis l'âge de 1 an. Examen ophtalmoscopique : rétinite pigmentaire.

Taille : 1 m. 61.

Obésité.

Atrophie génitale.

Retard intellectuel, torpeur.

Troubles de la marche : hyperlaxité ligamenteuse.

3^e Ferdinand T. 18 ans.

Troubles oculaires depuis l'âge de 6 ans. Examen ophtalmoscopique : rétinite pigmentaire.

Taille : 1 m. 36.

Obésité.

Atrophie génitale.

Retard intellectuel, imbécillité.

Troubles de la marche.

4^e Harry T. 20 ans.

Rétinite pigmentaire.

Taille : 1 m. 60.

Obésité importante.

Atrophie génitale.

Retard intellectuel considérable.

En résumé, chez les 4 malades : Rétinite pigmentaire, obésité avec atrophie génitale, retard intellectuel. La polydactylie manque.

OBSERVATION 5

BARDET. SUR UN SYNDROME D'OBÉSITÉ CONGÉNITALE AVEC RÉTINITE PIGMENTAIRE ET POLYDACTYLIE (Thèse de Paris, 1920).

Famille P : Parents sains. Légère hypertrophie du corps thyroïde chez la mère. Un accouchement prématuré de 7 mois 1/2. Pas de fausses couches. Pas d'autres enfants. Wassermann négatif chez le père et la mère.

Odette P. 11 ans. Née à terme. Poids de naissance : 1 kg. 750.

Dentition et marche à date normale. Maladies antérieures : rougeole à 5 ans, coqueluche à 6 ans.

Taille : 1 m. 24.

Obésité : début très précoce. A l'âge de un an l'enfant pesait 15 kilogrammes. A 11 ans, à la date d'examen : 42 kilogrammes. Le pannicule adipeux ferme, dur, non douloureux et surtout développé à la racine des membres et au niveau du tronc (région mammaire, pubis, abdomen) elle épargne la face et les extrémités.

Insuffisance génitale n'est pas signalée (l'enfant n'a que 11 ans).

Troubles oculaires : héméralopie depuis l'âge de 5 ans, baisse progressive de la vue. Examen ophtalmoscopique par Chaillous : léger strabisme divergent. Vision de chaque œil : 1/10⁰. Les deux papilles paraissent légèrement décolorées surtout dans leur segment temporal. Dans la région périphérique du fond d'œil, présence de taches chorio-rétiniennes qui jointes à l'héméralopie justifient le diagnostic de rétinite pigmentaire.

Psychisme : Retard scolaire, indolence, torpeur, enfant affectueuse.

Polydactylie : Orteil surnuméraire petit, mais bien conforme composé de 3 phalanges et l'ongle. Il se loge sur la face dorsale du pied dans le 4^e espace interdigital et s'articule avec la tête du 5^e métatarsien. La base large et trapue des pieds et des mains contraste avec leur brièveté relative.

Peau sèche et froide.

Troubles digestifs : constipation.

Pas de polyurie.

Wassermann négatif.

Selle turcique normale.

Tolérance aux hydrates de carbone est accrue. La gly-

cosurie n'apparaît pas après ingestion de 100 grammes de glucose.

Evolution : le traitement thyroïdien suivi par intermittence est mal supporté. Aucune amélioration n'est notée. On ne peut tirer aucune conclusion de l'effet thérapeutique de l'hypophysine. L'amaigrissement de la malade est explicable par l'apparition d'un mal de Pott.

En résumé : Rétinite pigmentaire avec polydactylie, obésité et retard intellectuel. L'enfant est trop jeune pour juger l'insuffisance génitale. Aucune amélioration sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne et hypophysaire.

OBSERVATIONS 6 et 7

BIEDL *PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DER HYPOPHYSE* (Referat am 34. Kongress für innere Medizin in Wiesbaden, 26 avril 1922).

Famille Sch. Parents bien portants. 7 grossesses. Une fausse couche. 3 enfants décédés : le 2^e à l'âge de 2 ans, de coqueluche, avait 6 orteils ; le 3^e à l'âge de 3 semaines, de convulsions, 7 orteils à chaque pied ; le 4^e à l'âge de 9 mois, de convulsions, aucune anomalie. 6^e enfant âgé de 14 ans, entièrement normal. 1^{er} et 5^e enfants : Anna et Ernst atteints du syndrome.

N^o 6. — Anna, 22 ans, obésité et faiblesse de la vue dès le jeune âge, baisse rapide de la vue depuis 1 an.

Taille : 1 m. 51.

L'obésité (91 kilogrammes) s'est accentuée vers l'âge de 16 ans, prédomine au tronc, épargne les extrémités et

la face. Premières règles à 21 ans peu abondantes, 4 menstruations en tout. Examen gynécologique : organes génitaux externes de type infantile. Utérus rétroversé, étroit, long de 5 centimètres.

Polydactylie : orteil supplémentaire du pied gauche, s'insère sur le 5^e métatarsien. Syndactylie, palmure simple entre le 2^e et le 3^e orteils au pied droit.

Genu valgum, pieds plats, mains courtes et larges, brachycéphalie, hypertrichose, (joues, lèvres supérieure). Poils axillaires rares, peau très sèche.

Psychisme : torpeur, désintéressement complet du monde extérieur, mais il existe un certain degré d'intelligence bien que rudimentaire.

Examen oculaire (Elschnig) : léger strabisme divergent. Rétinite pigmentaire avec très peu de pigment. Vaisseaux très étroits. Rétrécissement très marqué du champ visuel. Cataracte polaire postérieure.

Troubles digestifs : Douleurs abdominales violentes alternatives de diarrhée et de constipation.

Pas de polyurie.

Pas de signes d'hypertension intracrânienne.

Bordet-Wassermann dans le sang — négatif.

Selle turcique : Dimensions normales. Lame quadrilatère massive et abrupte.

Evolution : sous l'influence de l'opothérapie pluriglandulaire : perte de poids de 6 kilogrammes, retour des règles qui cependant restent irrégulières. La vue baisse progressivement.

N° 7 — Ernst, 16 ans. Atrésie anale, opérée à la naissance. Héméralopie et obésité depuis l'enfance.

Taille : 1 m. 41.

Poids : 54 kilogrammes. Obésité à prédominance, mammaire, lombaire abdominale, mais les extrémités sont moins épargnées que chez sa sœur (observation 6).

Organes génitaux : verge courte, scrotum petit, testicules de grosseur d'un haricot. La prostate n'est pas palpable. Absence de poils pubiens.

Examen ophtalmologique (Elschnig). Rétinite pigmentaire atypique. A côté de taches pigmentaires, quelques foyers dégénératifs de teinte blanc jaunâtre. Champ visuel très rétréci. Acuité visuelle OD : 6/50, OG : 6/15. Cataracte polaire postérieure.

Polydactylie : Aux deux mains, cicatrices d'ablation du 6^e doigt. Aucune trace au niveau du squelette. Aux deux pieds : 6 orteils. Les mains courtes, les doigts fuselés. Genu valgum. Pieds plats. Mauvaise implantation des canines. Brachycéphalie.

Peau sèche, rugueuse.

Troubles intestinaux : Douleurs abdominales, constipation et diarrhée comme sa sœur.

Polydipsie.

Pas de polyurie.

Psychisme : Retard intellectuel considérable.

Pas de signes d'hypertension intra-cranienne.

Wassermann : Négatif.

Selle turcique : Dimensions normales. Lane quadrilatère très saillante, épaisse.

Thérapeutique : extraits glandulaires, aucun résultat.

En résumé : Cas familial. Deux enfants de la même famille atteints de rétinite pigmentaire avec syndrome adipo-génital, polydactylie et retard intellectuel. 2 autres enfants atteints de polydactylie, décédés en bas âge.

OBSERVATION 8

BIEDL (même référence que pour observations nos 6 et 7).

Hellmut R., 13 ans.

Parents obèses, mais bien portants. Aucune anomalie n'est signalée dans la famille.

Depuis la première enfance, faiblesse de la vue et obésité. Rougeole avec réaction méningée (l'obésité et les troubles de la vue sont antérieures à cette maladie).

Poids de naissance : 6 kilogrammes. A l'âge de 13 ans : 66 kilogrammes.

Adiposité à prédominance tronculaire (abdomen, lombes, région mammaire).

Ortanes génitaux atrophiques. Verge, scrotum, testicules petits.

Examen oculaire (Elschnig). Héméralopie, champ visuel très rétréci. Rétinite pigmentaire.

Psychisme : Réactions psycho-motrices très lentes. Caractère affectueux, doux. Déficit intellectuel important, mais sait lire, s'intéresse à la politique.

Système pileux peu développé.

Aucun signe neurologique.

Crâne volumineux, légère oxycéphalie.

Selle turcique : dimension normale. Apophyses dinoïdes longues. Lame quadrilatère très épaisse et saillante.

Bordet-Wassermann dans le sang : négatif

Résumé : rétinite pigmentaire, syndrome adiposo-génital. Léger déficit mental. La polydactylie manque.

OBSERVATION 9

- J. J. MADIGAN ET THOMAS VERNER MOORE. DYSTROPHIA ADIPOSITO GENITALIS (Fröhlich's syndrome). Journal of American medical association, 9 mars 1918).

Garçon de 10 ans amené à la consultation de Psychiatrie pour un retard intellectuel très marqué.

Antécédents : Parents bien portants. Pas de maladies vénériennes avouées. 1 fausse couche. 1 enfant né à 8 mois, n'a vécu que 2 semaines. On ne signale aucune tare dans la famille du père. Par contre, les antécédents familiaux de la mère sont chargés. Son père est issu d'une famille de 8 enfants dont 4 normaux, 2 avaient des anomalies au niveau des pieds, 1 devenu aveugle vers l'âge de 30 ans.

Né à terme le petit malade présentait un grand retard psycho-moteur. Marche et parle vers 5 ans. Maladies infectieuses de l'enfance. Les troubles de la vue ont apparu très précocement : 4-5 mois au dire des parents, à la date d'examen, cécité complète.

Adiposité comme on la rencontre dans le syndrome de Babinski-Fröhlich. Seins volumineux, localisation tronculaire au niveau de l'abdomen, des lombes, des cuisses.

Organes génitaux atrophiques : verge rudimentaire, testicules non descendus, absence presque totale de scrotum.

Retard intellectuel considérable.

Examen oculaire : teinte jaune-blanchâtre de la papille optique. Vaisseaux rétrécis. La rétine a un aspect bizarre, irrégulièrement parsemés de petites taches pigmentaires nystagmus.

Aucun signe clinique de tumeur.

Taille légèrement au-dessus de la normale.

Extrémités effilées, prognatisme maxillaire.

Polydipsie.

Pigmentation anormale de la peau. Jetage nasal.

Selle turcique est aplatie, clinoïdes postérieures usées et clinoïdes antérieures aplaties. « Cet aspect suggère l'idée d'une tumeur de l'hypophyse. »

Résumé : Rétinite pigmentaire, syndrome adiposo-génital et retard intellectuel.

OBSERVATION 10

BERTOLOTI (Giornale della Acad di Medicina di Torino 1914).

Marguerite C., 39 ans.

Parents indemnes, non consanguins. 3 frères et sœurs bien portants et normaux.

Née à terme, nourrie au sein. Retard de la dentition et de la marche.

Dès la première enfance, troubles visuels et obésité.

Rétinite pigmentaire. Cécité bilatérale, strabisme divergent, léger nystagmus. Pas de stase papillaire.

Obésité : (89 kilogrammes) distribution élective de l'adiposité à la région abdominale et mammaire.

Pas d'insuffisance génitale : faible développement des petites lèvres et de l'utérus. Réglée à 12 ans régulièrement.

Polydactylie : 6^e doigt rudimentaire à la main droite. 6^e orteil rudimentaire au pied gauche, bien conformé, au pied droit. 2^e et 3^e cunéiformes réduits aux dimensions d'un petit pois.

Autres malformations : Anomalies dentaires. Malformation de la lèvre inférieure. Malformation crânienne (platicéphalie occipitale). Anomalie surtout évidente aux extrémités distales des membres.

Métabolisme des hydrates de carbone : tolérance accrue. Pas de glycosurie après absorption de 200 grammes de sucre.

Selle turcique : profonde. Apophyses dinoïdes antérieures et postérieures tendent à se rapprocher. L'auteur attribue cet aspect à la tension de l'hypophyse qui s'insère sur ces clinoides sous la poussée d'une tumeur supracellaire dont il croit pouvoir noter l'opacité.

Résumé : Rétinite pigmentaire, obésité et polydactylie.

OBSERVATION 11-12

ROZABAL FARNES (REVISTA CLINICA DE MADRID, 1^{er} juin 1913, analysé dans la Revue Neurologique, 1913).

2 frères : 11 et 14 ans.

Syndrome adiposo-génital typique.

Polydactylie : 6 orteils à chaque pied, curieux raccourcissement de doigts chez l'aîné.

Troubles de la vue.

Selle turcique : certain excès de profondeur.

Résumé : cas familial. Syndrome adiposo-génital, polydactylie et troubles de la vue (pas de diagnostic ophtalmologique précis dans l'analyse de la Revue Neurologique, mais cité par de nombreux auteurs, BARDET, REILLY et LINER, RAAB...)

OBSERVATIONS 13, 14, 15, 16

SOLOMON SOLIS-COHEN et EDWARD WEISS (American Journal of Medical Science. — Dystrophia adiposo-genitalis,

with atypical retinitis mental deficiency Lawrence Biedl syndrome).

Parents indemnes, non consanguins. Wassermann dans le sang, négatif chez les deux.

9 grossesses. Une fausse couche de 3 mois. 4 enfants bien portants, entièrement normaux. 4 présentent des troubles que nous décrirons.

Observation 13. — Catherine, 17 ans. Diminution de la vue attire l'attention vers 15 ans.

Taille : 1 m. 44.

Adiposité (77 kilogrammes) généralisée, mais à prédominance tronculaire.

Réglée à 17 ans, irrégulièrement. Opérée d'un kyste de l'ovaire tordu. Organes génitaux externes normaux. Utérus infantile.

Examen oculaire : héméralopie. Champs visuels rétrécis, réduits au point de fixation. Diminution du calibre des vaisseaux. Taches pigmentaires atypiques.

Psychisme : déficit mental, vocabulaire restreint. Euphorie. Otite moyenne catarrhale chronique.

Wassermann dans le sang, négatif.

Métabolisme de base : diminution de 19 %.

Selle turcique : dimensions normales. Lame quadrilatère peut-être un peu plus haute que normalement.

Evolution : aucun résultat de l'opothérapie thyroïdienne et hypophysaire sur l'obésité et l'état mental. Retour de règles pendant 2 mois.

Observation 14. — Nicolas, 21 ans. Depuis son plus jeune âge, embonpoint anormal. Baisse de la vue vers 16 ans.

Taille : 1 m. 50.

Adiposité : (100 kg. 300) prédomine dans les régions mammaire et pubienne.

Verge petite, testicules paraissant normaux.

Psychisme : retard intellectuel.

Polydactylie : 6 orteils au pied droit.

Examen oculaire : héméralopie, nystagmus. Etroitesse des vaisseaux. Atrophie de la papille. Le champ visuel réduit au point de fixation. Taches pigmentaires.

Wassermann dans le sang, négatif.

Métabolisme de base normal.

Métabolisme des hydrates de carbone : tolérance un peu diminuée.

Selle turcique : paraît légèrement plus petite que normalement. Apophyses clinoides postérieures hautes.

Evolution : l'administration d'extraits glandulaires, prolongée 8 mois reste sans aucun résultat.

Observation 15. — Anna, âgée de 15 ans, troubles de la vue apparaissent à l'âge de 13 ans. Poids de naissance normal.

Taille : 1 m. 30.

Adiposité (101 kilogrammes) à prédominance tronculaire (région abdominale et mammaire).

Réglée à 14 ans. Organes génitaux externes normaux. Utérus infantile (toucher rectal).

Retard intellectuel.

Examen oculaire : Rétinite pigmentaire. Taches pigmentaires, atrophie papillaire, champ visuel diminué.

B.-Wassermann dans le sang, négatif.

Métabolisme de base est diminué de 29 %.

Métabolisme des hydrates de carbone : normal.

Selle turcique : plancher plutôt inégal. Apophyses clinoides postérieures légèrement réclinées en arrière.

Evolution : l'opothérapie reste sans effet.

Observation 16. — Joseph, âgé de 11 ans, les troubles de la vue apparaissent à l'âge de 10 ans.

Taille : 1 m. 36.

Poids : 55 kilogrammes. Adiposité généralisée à légère prédominance mammaire et pubienne.

Organes génitaux petits pour son âge.

Retard intellectuel.

Examen ophtalmologique : rétinite pigmentaire atypique. Atrophie de la papille. Quelques taches pigmentaires à la périphérie.

Bordet-Wassermann négatif.

Métabolisme de base diminué de 21 %.

Tolérance aux hydrates de carbone normale.

Selle turcique normale.

Evolution : l'opothérapie est inopérante.

Résumé : 4 cas familiaux dans une famille de 8 enfants. Rétinite pigmentaire, obésité avec hypoplasie génitale et polydactylie. Celle-ci manque dans 2 observations.

OBSERVATIONS 17, 18, 19, 20.

RICALDONI ET ISOLA (Archives de Médecine des enfants (1929). Maladie congénitale et familiale caractérisée par une dystrophie adiposo-génitale, associée à une rétinite pigmentaire et une polydactylie).

Parents consanguins (cousins germains) normaux. Wassermann dans le sang, négatif chez les deux. Le père est fils d'un mariage consanguin. Dans la génération immédiatement antérieure de la sienne, il y a dans la lignée paternelle plusieurs obèses. Grand-père de la mère devenu aveugle à 45 ans.

8 grossesses, 4 enfants décédés ; 1^{er}, atteint d'une imperforation anale ; 3^e, mort de méningite à 11 ans ; 5^e, ventre gonflé à 2 jours ; 7^e, mort-né à terme. 4 enfants atteints du syndrome.

Agés de 21 ans, 16 ans, 12 ans, troubles oculaires précoces. Taille plutôt élevée.

Syndrome adiposo-génital.

Rétinite pigmentaire.

Polydactylie. Presque tous les doigts surnuméraires ont été amputés à la naissance. Ce sont des doigts réduits, mais avec leurs 3 phalanges insérées sur métacarpiens et métatarsiens.

Psychisme : enfants timides, émotifs, activité intellectuelle pauvre. Instruction très limitée. Frilosité.

Acrocyanose.

Aucun trouble neurologique.

Pas de polyurie.

Bordet-Wassermann dans le sang négatif.

Métabolisme de base impossible à faire, vu l'instabilité des sujets.

Absence de glycosurie provoquée par l'hypophysine.

Selle turque petite. Apophyses clinoides très allongées recouvrant en toit, la selle.

Résumé : 4 cas familiaux. Rétinite pigmentaire, syndrome adiposo-génital, retard intellectuel et polydactylie.

OBSERVATIONS 21 et 22

BERNHARDT (Ein Beitrag zur Lawrence Biedlschen Krankheit. Zeitschrift für Klinische Medizin, 1928).

Parents bien portants. Aucune anomalie. Frère du grand-père paternel interné pour démence.

4 grossesses. Dystocie par bassin rétréci. 2 enfant extraits avec basiotripsie. 2 autres atteints de syndrome. Accouchements très difficiles au forceps.

Observation 21. — A.E... âgé de 16 ans 1/2. Faiblesse de la vue dès l'âge de 2 ans 1/2.

À l'âge d'un an, crises de cyanose. Marche à 2 ans, parle à 4 ans, traité par extraits thyroïdiens. À 6 ans, coqueluche, Jusqu'à 15 ans, aucun développement génital, obésité. Sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne, perte de poids et développement génital.

Taille : 1 m. 54.

Poids (61 kg. 8) pannicule adipeux très développé au niveau de la ceinture.

Polydactylie : aux deux mains un 6^e doigt surnuméraire, genu valgum.

Examen oculaire : nystagmus, astigmatisme, myopie.

Strabisme divergent. Après correction, acuité visuelle OD : 1/20, OG : 1/60. Rétrécissement du champ visuel. Artères rétrécies, décoloration de la papille. Lésions de dégénérescence de la rétine, mais la pigmentation typique manque. La dégénérescence frappe surtout le centre d'où la grande baisse de l'acuité visuelle centrale.

Psychisme : Possibilité d'études élémentaire. Manque d'initiative.

Aucun signe neurologique.

Selle turcique un peu grande, mais dans les limites normales.

Métabolisme de base normal.

Action spécifique dynamique très abaissée : augmentation de 4,5 % après le repas d'épreuve.

Evolution : Thérapeutique, thyroïde, lobe antérieur d'hypophyse, calcium, perte de 18 kilogrammes en 3 mois 1/2. Augmentation du métabolisme basal. Enfant plus vif. Amélioration de la vue ? Développement génital.

Observation 22. — V.E., âgé de 10 ans, à 1 an 1/2 on signale déjà des troubles visuels. A un an sont notées des crises de cyanose.

Taille : 1 m. 30.

Poids : 42 kg. 8, adiposité frappe par sa localisation tronculaire.

Appareil génital : verge 1 cm. 5, un testicule petit cryptorchidie unilatérale.

Polydactylie : 6 doigts à la main gauche, 7 doigts à la main droite. Les doigts surnuméraires sont amputés à la naissance. 6 orteils aux deux pieds.

Aucun signe neurologique.

Examen oculaire : acuité visuelle, 4/50 pour OD et 1/100 pour OG.

Rétinite pigmentaire atypique.

Psychisme : même que chez le frère aîné.

Selle turcique un peu grande, mais dans les limites normales.

Métabolisme de base normal.

Action spécifique dynamique des aliments abaissée, augmentation de 7 % après le repas d'épreuve.

Polyurie et polydipsie.

Élimination du sel, normale.

Pas de glycosurie provoquée par injection d'adrénaline.

Évolution : même traitement que l'aîné. Perte de 5 kg. 5.

Amélioration du psychisme. Aucun développement génital.

Aucune modification de la vue.

Résumé : 2 cas familiaux. Rétinite pigmentaire, dystrophie adipo-génitale avec débilité intellectuelle et polydactylie.

Chez V. V. (observation 22). Diabète insipide. L'auteur discute le rôle du traumatisme obstétrical mais conclut à une affection congénitale à cause de la polydactylie.

OBSERVATIONS 23 et 24

WILLI (Ueber die angeborene sogenannte zerebrale Form der Dystrophia adiposo-genitalis. Lawrence-Biedl'sches Syndrom. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1931).

Parents, cousins germains. Probabilité d'autres mariages consanguins dans l'ascendance. Grand-mère maternelle et une sœur du père, obèses. Débilité mentale chez une sœur de la mère. Malformations des doigts chez un frère du père.

3 enfants — Christian et Nina — 3^e enfant a une mauvaise vue, mais n'a pas été examiné.

Observation 23. — Christian 13 ans, premier des 3 enfants. Gros à la naissance, poids inconnu. La baisse de la vue est notée à l'entrée à l'école. Marche à 2 ans, parle à 3 ans. Rougeole, coqueluche.

Taille : 1 m. 415.

Adiposité (67 kg. 250) à prédominance tronculaire.

Testicules de volume d'un haricot.

Troubles intestinaux : constipation.

Syndactylie : palmure entre le petit doigt et l'auriculaire aux mains. 3^e et 4^e orteils aux 2 pieds.

Mains larges, courtes, genu valgum, pieds plats.

Examen oculaire : nystagmus, myopie, astigmatisme.

Rétinite atypique.

Psychisme : Intelligence au-dessous de la moyenne, actif, coléreux, pleure facilement.

Wassermann négatif.

Métabolisme de base diminué de 28 %.

Glycémie : 0 gr. 66 ‰. Pas de glycosurie provoquée.

Epreuves de Volhard normales.

Observation 24. — Niná, âgée de 12 ans, obèse à la naissance. Baisse de la vue notée à l'âge de 2 ans. Héméralopie constatée dès l'entrée à l'école.

Taille : 1 m. 34.

Adiposité (62 kg. 500) localisation tronculaire.

Syndactylie de tous les doigts et orteils. Brachycéphalie coxa vara.

Examen ophtalmologique : Rétinite pigmentaire, myopie, astigmatisme. Mauvaise vision des couleurs.

Psychisme : torpeur, pleure facilement.

Constipation opiniâtre.

Pas de polyuries. Epreuves de Volhard normal.

Wassermann dans le sang, négatif.

Métabolisme de base diminué de 26 %.

Action spécifique dynamique des aliments abaissée. Après un repas d'épreuve augmentation de 17,5%.

Glycémie : gr. 78 %.

Pas de glycosurie provoquée.

Selle turque profonde, mais dans les limites normales.

Résumé : 2 cas familiaux des enfants issus d'un mariage consanguin. Rétinite pigmentaire typique dans un cas, dans l'autre atypique. Obésité considérable avec retard génital, débilité mentale et syndactylie. Le 3^e enfant a des troubles de la vue ? N'a pu être examiné.

OBSERVATION 25

LISSER (Dystrophia adiposo-genitalis, atypical retinitis pigmentosa, mental deficiency and polydactylism Lawrence Biedls syndrom. Endocrinology, 1929).

Parents normaux. Frère de la mère : 6 doigts.

7 enfants : 2 décédés à 13 et 18 mois ; ce dernier présentait 6 orteils aux deux pieds. 4 enfants seraient normaux mais n'ont pas été examinés. 1 seul atteint du syndrome Lawrence-Biedl.

IR., âgée de 8 ans, on signale une épidose fébrile, durée 7 jours, accompagné de somnolence et d'apparition d'un strabisme ; à 8 ans, ostéomyélite du bras droit pour laquelle on l'hospitalise. Examen à cette occasion :

Adiposité : à type du syndrome de Fröhlich.

Psychisme : âge réel 8 ans. Correspond à un âge mental de 2 ans.

Polydactylie : orteils surnuméraires.

Examen ophtalmoscopique : héméralopie. Rétinite pigmentaire, atypique associée à la rétinite ponctuée albicans. Strabisme de l'œil gauche, nystagmus.

Examen neurologique. Paralysie de la 3^e paire. Légère asymétrie faciale.

Selle turcique normale.

Wassermann négatif.

Glycémie à jeun 0 gr. 96 ‰, 1 1/2 heure après absorption de glucose : 1 gr. 70 et 1 h. 1/2 après : 1 gr. 05.

Résumé : Rétinite pigmentaire atypique, obésité, grand retard intellectuel, polydactylie. Malgré l'épisode encéphalitique, il semble s'agir d'un syndrome de Lawrence-Biedl typique. Seul le strabisme a paru pendant la période fébrile, doit être interprété comme une séquelle de l'encéphalite.

OBSERVATION 26

DOUGLAS MAC ALPINE (Hypopituitarism with retinitis pigmentosa and polydactylism. Proceedings of the section of neurology of the Royal society of Medicine Brain, 1925).

Parents normaux non consanguins, les frères et sœurs normaux.

Observation. Garçon âgé de 15 ans, baisse de la vue vers l'âge de 8 ans, obésité dès le très jeune âge.

Taille : 1 m. 34.

Poids : 63 kg. 500, adiposité à type tronculaire.

Organes génitaux : légère hypoplasie.

Polydactylie : petite masse sessile à la base du 5^e doigt de la main gauche.

Examen oculaire : Héméralopie. Rétinite pigmentaire.

Psychisme : apathie, lenteur des réponses, débilité mentale.

Wassermann négatif.

Selle turcique normale.

Résumé : Rétinite pigmentaire, obésité avec légère hypoplasie génitale, retard intellectuel et polydactylie.

OBSERVATION 27

DENZLER (Über eine eigenartige Form der dystrophia adiposo-genitalis. Jahrbuch für Kinder heilkunde, 1925).

Parents non consanguins, aucune anomalie chez les grands-parents. 4 enfants. 1 atteint de syndrome, 2 normaux, 1 décédé en bas âge, spina bifida.

W. H. âgé de 12 ans 1/2. Très précocement augmen-

tation anormale de poids, retard intellectuel, héméralopie.

Taille : 1 m. 38.

Poids : 48 kg. 6. Le pannicule adipeux est généralisé et proportionnellement réparti.

Organes génitaux : verge courte, scrotum petit, testicule gauche petit comme un haricot. Chyptorchidie à droite.

Polydactylie : 6 orteils aux deux pieds. Mains courtes et larges.

Examen oculaire : nystagmus. Héméralopie. Rétinite pigmentaire. A côté de taches pigmentaires typiques d'aspect cartilagineux, foyers de pigmentation blanc-jaunâtre. OD : 6/36, OG : 6/60.

Psychisme : Retard notable de la parole. Retard scolaire. Tests de Binet et Simon. Age mental : 8 ans pour l'âge réel de 12 ans 1/2.

Polydipsie.

Troubles intestinaux : douleurs abdominales, constipation alterne avec des crises de diarrhée.

Selle turcique profonde et allongée. Le plancher semble usé. Les apophyses clinoides antérieures sont courtes.

Tests biologiques : Pilocarpine en injection sous-cutanée ne donne aucun effet.

La Pituritine : élévation de la tension artérielle.

Pas de glycosurie provoquée après absorption de glucose et injection d'adrénaline.

Evolution : séjour de 2 mois à l'hôpital de Zurich. Sous l'influence de l'opothérapie hypophysaire et thyroïdienne, perte de 3 kilos.

L'enfant est venu un an 1/2 après la sortie de l'hôpital. Augmentation de 13 kilos. Selle turcique même aspect. Epreuve de la glycosurie provoquée est positive.

Le malade est revu par Docteur WILLI à l'âge de 23 ans, qui nota un développement génital normal.

Résumé : Rétinite pigmentaire, obésité avec retard

sexuel, retard intellectuel et polydactylie. A noter la polydipsie, les altérations de la selle turcique qui se montrent non évolutives, le développement retardé mais normal des organes génitaux.

OBSERVATION 28, 29, 30

LANGE (Beiträge zur Dystrophia adiposo-genitalis. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, 1927).

Parents : cousins. Dans la famille éthylisme, épilepsie, débilité mentale. Une sœur du père, obèse depuis l'enfance.

10 grossesses. Deux fausses couches. 6 enfants décédés. 4 de convulsions. 1 à 10 mois, cause inconnue, 1 à 2 ans 1/2 de cause inconnue atteint de polydactylie, retard intellectuel, troubles de la vue ne sont pas signalés, 1 *normal*.

Observation 28. — Agé de 15 ans, 8^e enfant, devient obèse, vers 1 an 1/2, baisse de la vue découverte à l'école.

Taille : 1 m. 60.

Obésité : (77 kilos) prédominance tronculaire.

Organes génitaux : verge petite, scrotum normal, testicules ont le volume d'une petite prune. Voix eunuchoïde.

Polydactylie : 6 orteils.

Examen ophtalmologique : nystagmus, taches pigmentaires, papilles décolorées.

Psychisme : Débilité mentale, retard scolaire. Caractère doux et affectueux.

Selle turcique normale.

Résumé : 8^e enfant dans une famille où 6 enfants sont morts très jeunes, un seul est normal. Rétinite pigmentaire, obésité, débilité mentale et polydactylie. L'hypoplasie génitale est très discrète.

Observation 29. — (même référence que ci-dessus).

Reinhold, âgé de 18 ans, 10^e de 13, 2 morts très-jeunes, 2 fausses couches. Retard de la parole.

Taille : 1 m. 52.

Adiposité (67 kilos 5).

Organes génitaux : verge petite. Scrotum et testicules atrophiés.

Examen oculaire : strabisme convergent. Léger nystagmus.

Rétinite pigmentaire sans pigment. Acuité visuelle : 1/20.

Psychisme : retard scolaire, apathie et somnolence.

Wassermann positif.

Selle turcique : dimensions normales, apophyses clinoides postérieures hautes et recouvrant la selle en partie.

Résumé : Rétinite pigmentaire atypique, adiposité avec hypoplasie génitale, retard intellectuel. La polydactylie manque.

Observation 30. — LANGE (mêmes références que ci-dessus).

Emile, âgé de 13 ans, 6^e de 9 enfants. 5 enfants décédés (de convulsions, prématuration et débilité, rougeole) 1 fausse couche. Marche à 1 an 1/2, parle à 3 ans.

Taille : 1 m. 37.

Poids : 51 kg. 1. L'adiposité est généralisée et régulièrement répartie, marquée à la face.

Organes génitaux : verge et scrotum petits. Testicules hypotrophiques, volume d'un haricot.

Syndactylie : palmure 2^e et 3^e orteils.

Examen oculaire : Héméralopie, rétine pigmentaire. Acuité visuelle : 2^e/5.

Peau sèche et râpeuse. Légère scoliose.

Psychisme : débilite intellectuelle.

Wassermann négatif.

Selle turcique normale.

Résumé: Rétinite pigmentaire, dystrophie adipo-génitale, syndactylie, arriération mentale.

OBSERVATION 31

GIVENVRON CH. GRIFFITHS (*Journal of Neurology and Psychopatologie* (LAWRENCE-BIEDL syndrom).

Parents normaux non consanguins. Frère aîné de la mère, 2^e pouces. 6 grossesses: 1^{er} enfant parfaitement normal. 2 enfants présentent une syndactylie. 1 mort-né. 1 décédé atteint d'un syndrome hémorragique. 6 doigts et 6 orteils.

Helen, âgée de 5 ans.

Taille : 1 m. 11.

Adiposité : 28 kilôs). Pannicule adipeux prédomine dans les régions mammaires, abdominale, lombaire. L'obésité épargne les extrémités.

Examen oculaire : nystagmus, strabisme. Héméralopie. Papille pâle. Pigmentation autour de la papille droite, mais pas de rétinite pigmentaire typique.

Polydactylie : 6 orteils aux deux pieds, genu valgum. Pieds plats.

Psychisme : enfant apathique, émotive, instable.

Pas de polyurie, ni polydipsie.

Tolérance aux hydrates de carbone légèrement augmentée.

Bordet-Wassermann négatif.

Réaction de Cushing : l'injection de 1 cc. de lobe antérieur d'hypophyse provoque une élévation thermique et une accélération du pouls.

Selle turcique petite. Lame quadrilatère élevée.

Evolution : administration d'extraits thyroïdiens et hypophysaires durant 1 mois sans aucune amélioration.

Résumé : Rétinite pigmentaire atypique, obésité à type tronculaire avec retard intellectuel, polydactylie. Dans la même famille polyléthalité, cas de polydactylie, 2 cas de syndactylie.

OBSERVATION 32

STERLING (Société de neurologie de Varsovie, 6 décembre 1930).

Rétinite pigmentaire sans pigment.

Obésité générale, nanisme.

Atrophie des organes génitaux.

Syndactylie : palmure de 3 orteils aux deux pieds.

OBSERVATION 33

JULIUS BAUER (Innere Sekretion, 1927).

Parents sont cousins germains. 1 enfant décédé à 6 mois était atteint de polydactylie.

Fillette âgée de 7 ans.

Rétinite pigmentaire.

Obésité à type, dystrophie adiposo-génitale.

Débilité mentale.

Polydactylie.

OBSERVATION 34

JULIUS BAUER (même référence que ci-dessus).

Rétinite pigmentaire.

Dystrophie adiposo-génitale.

Polydactylie.

OBSERVATIONS 35, 36, 37

DE SCHWEINITZ (BOWMANN lecture, 1923. Transactions of the ophtalmic Society of the United Kingdom) Pituitary disease with pigmentary degeneration of the retina and polydactylism).

Dans deux de ces observations on note la consanguinité des enfants.

Dans les 3 cas rétinite pigmentaire, obésité très marquée.

Dans un cas légère acromégalie. Le retard intellectuel très important chez un malade, est moins évident dans les 2 autres cas.

OBSERVATIONS 38, 39, 40

ORNSTEEN (American Journal of Medical Science, 1932).

Parents normaux. Plusieurs membres de la famille du père étaient des obèses. Aucun trouble oculaire n'est signalé. Pas de mariages consanguins. 3 enfants de 15, de 10 et 5 ans ont un développement physique et intellectuel normal. 3 enfants atteints de syndrome.

Midford, âgé de 12 ans $1/2$, 2^e enfant.

Poids de naissance est de 3 kg. 600, à l'âge de 3 mois,

l'enfant pèse 4 kg 500 de plus que le poids normal. Les troubles de la vue apparaissent vers l'âge de 5 ans.

Poids : 63 kg. 500. L'obésité du type de Fröhlich-Babinski.

Les organes génitaux : scrotum petit, les testicules ne sont pas palpés à l'examen inguinal. Pas de poils pubiens ou axillaires.

Retard intellectuel : n'est pas très marqué.

Examen oculaire : héméralopie. Pupilles normales. Nystagmus. Vaisseaux du fond d'œil très réduits. Dégénérescence pigmentaire atypique de la rétine. Vision, OG : 5/100, OD : 5/150.

Examen somatique normal.

Réaction de Wassermann négative.

Métabolisme de l'eau et du sucre normal.

Métabolisme basal normal.

Selle turcique normale.

Margaret, 2 ans 1/2, 5^e enfant. L'atteinte oculaire est notée très tôt à l'âge de 4 semaines. (L'attention des parents était attirée à cause de la cécité du 2^e enfant). L'enfant ne marche pas.

Retard intellectuel considérable.

Obésité très marquée.

Pas de polyurie, ni polydipsie.

Examen oculaire : rétinite pigmentaire atypique.

Selle turcique normale.

Helen, 6^e enfant. L'atteinte de la vue est notée dès la naissance.

Rétinite pigmentaire atypique.

Obésité : à 12 mois taille et poids d'un enfant de 2 ans. L'enfant est trop jeune pour juger le développement génital.

Retard intellectuel.

Résumé : 3 cas familiaux. Rétinite pigmentaire atypique, obésité, retard intellectuel. Pas de polydactylie.

Chez l'aîné on constate un retard sexuel (cryptorchidie). Les deux autres sont trop jeunes.

OBSERVATION 41

THOMAS MAC CRAE AND EDWARD WEISS (LAWRENCE-BIEDL syndrome Medical Clinics of North America, 1931).

Mère bien portante. Père suicidé. Aucun antécédent d'obésité, de troubles oculaires, ni autres anomalies. 1 autre enfant normal.

Fillette âgée de 15 ans, troubles de la vue et apparition de l'obésité à l'âge de 4 ans. Les parents insistent sur l'existence à cette époque d'un épisode encéphalitique aigu d'une durée de 7 jours environ à la suite duquel les troubles seraient apparus.

Taille : 1 m. 51.

Poids : 97 kilos. Distribution proportionnelle du pannicule adipeux.

Réglée une seule fois à 13 ans. Depuis ce temps pas de menstruation.

Examen gynécologique : hypoplasie génitale modérée.

Polydactylie : 6 orteils à chaque pied.

Examen oculaire : Rétinite pigmentaire. Paralysie du droit externe. Nystagmus. Parole explosive.

Psychisme : retard intellectuel. Age mental 5 ans pour l'âge de 15.

Polydipsie et boulimie.

Pas de polyurie.

Liquide céphalo-rachidien normal.

Métabolisme de base : diminution de 12 %.

Tolérance aux hydrates de carbone, normale.

Wassermann négatif.

Selle turcique normale.

Evolution : Traitement hypophyso-thyroïdien et régime de restriction. Perte de 19 kilos. L'enfant est plus vive. Amélioration de la vue subjective, n'est pas vérifiée par un examen ophtalmologique.

Résumé : rétinite pigmentaire, obésité considérable, insuffisance génitale, retard intellectuel et polydactylie. A noter l'épisode encéphalitique aigu dans les antécédents de la malade.

OBSERVATION 42

ORGAZ JORGE (Revista medica latino-americana 1934. Syndrome de Fröhlich avec polydactylie, rétinite pigmentaire et infériorité mentale).

Parents consanguins. Père contracte la syphilis à l'âge de 21 ans, est insuffisamment traité. Wassermann positif.

1 accouchement prématuré, 3 fausses couches.

Garçon âgé de 14 ans. Wassermann négatif.

Rétinite pigmentaire.

Dystrophie adiposo-génitale.

Retard intellectuel.

Polydactylie.

Résumé : syndrome typique. A noter la consanguinité des parents. Père syphilitique.

OBSERVATION 43

RIEGER H. UND TRAUNER (Ueber einen Fall von Biedl-Bardetschem Syndrom und die Erbliehkeitsverhältnisse dieses Zustandes. Zeitschrift für Augenheilkunde, 1929).

Parents bien portants mais consanguins.

Rétinite pigmentaire atypique.

Dystrophie adiposo-génitale.

Polydactylie.

OBSERVATION 44

FEEDER (Typisches Biedlsches Syndrom. Verein der Augenärzte von Westpreussen. Königsberg Sitzung. v. 30. XI. 1929. Zeitschrift für Augenheilkunde, 1930).

Mère obèse, insuffisance génitale. 1 enfant décédé en bas âge atteint de polydactylie. 2 enfants normaux. 1 enfant de 14 ans atteint du syndrome de Lawrence-Biedl, ainsi que la sœur qui fait sujet de la communication.

Jeune fille âgée de 17 ans.

Rétinite pigmentaire.

Dystrophie adiposo-génitale.

Retard mental.

Polydactylie.

Selle turcique normale.

Résumé : 2 cas familiaux. Tableau typique.

OBSERVATIONS 45 et 46

BECK (Lawrence-Biedl syndrom report of two cases in one family (*Endocrinology* 1929).

Weissberg.

Parents bien portants. Mère a une molaire surnuméraire. 2 enfants normaux. 2 atteints du syndrome Lawrence-Biedl.

Adolphe, âgé de 13 ans, né à l'état de mort apparente, doit être ranimé. Parle à 15 mois. Marche avant deux ans. Commence à engraisser vers l'âge de 2 ans.

Taille : 1 m. 39.

Adiposité (61 kilos $1/2$) proportionnellement répartie.

Organes génitaux : verge petite, testicules peu développés.

Polydactylie : 6^e doigt rudimentaire à la main droite (cicatrice correspondant à l'ablation). La 1^{re} phalange du petit doigt et la 2^e phalange des autres doigts montrent une involution. 6^e orteil rudimentaire au pied droit. Syndactylie au pied gauche. Légère acromélie. Mains larges. Doigts épais. Genu valgum. Brachycéphalie.

Peau rugueuse. Langue épaisse en protrusion.

Examen oculaire : Héméralopie. Papille optique atrophique. Vaisseaux rétrécis. $1/6$ de vision normale. Des taches atypiques de pigmentation.

Psychisme : Retard scolaire. Torpeur. Manque d'initiative.

Aucun signe neurologique.

Selle turcique assez large mais ne dépasse pas les limites normales. Lame quadrilatère haute.

Isabelle, âgée de 10 ans, accouchement normal. Poids et taille normaux à la naissance. Troubles de la vue, retard intellectuel et obésité notés dès le jeune âge.

Taille : 1 m. 39.

Adiposité à type Babinski-Frölich (64 kilos).

Polydactylie : 6^e doigt amputé à la naissance. Pieds plats.

Psychisme : Retard scolaire. Apathie.

Examen oculaire : Atrophie optique partielle. 1/6 d'acuité visuelle. Rétrécissement des vaisseaux. Taches pigmentaires atypiques. Brachycéphalie.

Peau : pigmentation de type Addisonien (rapports avec la pigmentation de la rétine ?)

Selle turcique plus profonde et plus fermée que normalement.

Evolution : Administration prolongée d'extrait thyroïdien et de lobe antérieur de l'hypophyse. Perte de poids importante. Grands progrès intellectuels. Amélioration subjective de la vue, mais l'héméralopie et les lésions rétinienne persistent. Développement génital.

Résumé : 2 cas familiaux. Rétinite pigmentaire atypique, adiposité avec retard génital, arriération mentale et polydactylie. Amélioration sous l'influence de l'opothérapie thyro-hypophysaire.

OBSERVATION 47

CARL LOOFT (Dystrophie adipo-génitale associée à une rétinite pigmentaire et une polydactylie syndrome de Lawrence-Biedl (*Acta Pédiatrica*, 1932).

Parents normaux. 9 enfants. 2 décédés. L'un de débilité congénitale, l'autre de pneumonie. 6 enfants normaux. 1 malade.

Jean G., âgé de 10 ans 9 mois, né à terme. Accouchement normal. Nourri au sein, a marché à 1 an 1/2, a parlé tard. Au cours de la rougeole (2 ans) des convulsions. Héméralopie et obésité apparaissent précocement.

Adiposité importante à prédilection tronculaire.

Organes génitaux : verge, scrotum petits. Testicules ne sont pas descendus.

Polydactylie : orteil surnuméraire au pied gauche.

Examen oculaire : héméralopie. Papilles grisâtres. Acuité visuelle 1/10 et 5/20. Taches blanchâtres à la périphérie du fond d'œil.

Psychisme : Timide et émotif. Imbécillité. Aucun signe neurologique.

Résumé : Rétinite pigmentaire atypique, adiposité avec hypoplasie génitale, imbécillité et polydactylie.

OBSERVATIONS 48 et 49

CARL LOOFT (même référence que ci-dessus).

Arriération mentale dans la famille du père. La mère et le père sains. 7 enfants : 3 décédés en bas âge dont un avait un orteil surnuméraire à l'un des pieds. 2 malades Selma et Olaf:

Selma, âgé de 5 ans. L'obésité est observée dès le 10^e mois. Premiers mots à 1 an. A marché à 17 mois. Adiposité de type hypophysaire.

Retard mental.

Examen oculaire : Vaisseaux minces, papilles jaune pâle. Taches fines et blanchâtres. Quelques grains de pigment.

Crâne normal.

Olaf, âgé de 10 ans.

Obésité observée dès le jeune âge, généralisée mais à prédominance tronculaire.

Organes génitaux peu développés.

Arriération mentale : âge mental 3 ans pour l'âge réel de 10 ans.

Examen oculaire : rétinite atypique.

Aucun signe neurologique. Sauf réflexes rotuliens vifs.

Résumé : 2 cas familiaux. Rétinite atypique, obésité, retard mental. La polydactylie manque.

OBSERVATION 50

BOENHEIM (Endocrinologie, 1929. Beitrag. Zur kenntnis-der Lawrence-Biedlischen Krankbert (263-273).

H. M. N., âgé de 12 ans.

Parents normaux, non consanguins. Frère de 15 ans 1/2, normal.

Développement psychomoteur retardé. Dès son jeune âge, vue défectueuse et obésité.

Taille : 1 m. 52.

Adiposité (58 kg. 7), localisation surtout mammaire et abdominale. Seins du type féminin.

Organes génitaux : testicules petits.

Polydactylie : 6 doigts et 6 orteils.

Examen oculaire : rétinite pigmentaire.

Réflexes vifs. Babinski gauche.

Wassermann négatif.

Métabolisme de base : diminution de 21 %.

Action spécifique dynamique des aliments, normale.

Selle turcique agrandie. Apophyses clinoides antérieures paraissent usées.

Acromégalie (?) grosse langue, les os du crâne.

Résumé : Rétinite pigmentaire, adiposité avec retard génital. Polydactylie. A noter le signe de Babinski gauche, et légère acromégalie (?).

OBSERVATIONS 51, 52

KRUCKMANN et MEYER (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1908) Adipositas universalis bei 3 geschwistern.

Fillette de 9 ans et garçon de 15 ans, frère et sœur.

Parents bien portants. Les autres enfants normaux.

Maladies antérieures : rougeole et coqueluche. La fillette est devenue obèse à la suite de cette maladie. Chez le garçon les symptômes sont apparus indépendamment de cette maladie.

Rétinite pigmentaire atypique, 2 petits foyers rappelant l'image de rétinite pigmentaire. Adiposité à type de dystrophie adiposo-génitale.

Psychisme : aptitudes intellectuelles médiocres, mais non pathologiques.

Selle turcique normale.

OBSERVATION 53

DEUSCH (Cerebrale Fettsucht. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1925).

Dans la famille du père on relève des cas d'obésité, d'hexadactylie. Un oncle maternel est interné. 3 enfants bien portants. 2 enfants décédés : 1 de diarrhée, l'autre à l'âge de 3 mois, atteint d'une maladie congénitale du cœur et de polydactylie.

Agée de 30 ans. Les troubles de la vue et l'obésité datent de l'enfance. A l'âge de 14 ans, l'enfant pesait 80 kilos.

Taille : 1 m, 56.

Adiposité : (79 kilos), prédomine aux seins, à l'abdomen, à la région lombaire.

Réglée à 12 ans.

Syndactylie : les 2^e et 3^e orteils sont palmés.

Examen oculaire : Nystagmus. Papilles décolorées. Vaisseaux très étroits. Quelques foyers rétiens. Il s'agit d'une variété de rétinite pigmentaire atypique. Cataracte polaire postérieure. La cécité a nécessité l'internement dans un Institut d'Aveugles.

Psychisme : débilité mentale.

Métabolisme basal normal.

Action spécifique dynamique des aliments abaissée.

Selle turque normale.

Résumé : Obésité, dégénérescence pigmentaire atypique de la rétine, syndactylie et retard mental. L'insuffisance génitale manque.

OBSERVATIONS 54-55

W. A. REILLY et H. LISSER (Lawrence-Moon-Biedl syndrome Endocrinology, 1932 juillet-août).

Parents normaux non consanguins. 5 enfants : 3 indemnes de toute tare : 2 atteints du syndrome.

Observation 54. — E. C. âgée de 13 ans. Retard intellectuel et obésité notés dès la première enfance. Les troubles visuels apparaissent vers l'âge de 9 ans.

Taille : 1 m. 52.

Adiposité : 87 kilos à localisation élective aux régions mammaire, abdominale, lombaire.

Réglée à 13 ans. Caractères sexuels secondaires bien développés.

Psychisme : Imbécillité.

Examen oculaire : Nystagmus. Strabisme externe de l'œil gauche. Décollement partiel de la rétine. Plusieurs plages exsudatives blanches. Taches pigmentaires.

Forme atypique de la ^{l'}rétinite pigmentaire.
Aucun signe neurologique.
Wassermann négatif dans le sang.
Métabolisme basal diminué de 21 %.
Liquide céphalo-rachidien normal.
Glycémie : 0 gr. 66 ‰.
Selle turcique légèrement agrandie, mais on ne note aucune déformation pathologique.

Observation 55. — A. C. âgée de 11 ans. Obésité depuis la première enfance. Héméralopie et retard intellectuel constatés à l'entrée de l'enfant à l'école.

Obésité : type hypophysaire (58 kilos).

Taille : 1 m. 45.

Caractères sexuels secondaires bien développés, pas encore réglés.

Examen oculaire : léger strabisme interne. Nystagmus rotatoire. Héméralopie. Rétinite pigmentaire atypique.

Psychisme : imbécillité.

Wassermann négatif dans le sang. Pas de polyurie.

Evolution : sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne et hypophysaire, perte de poids et changement de caractère. Les enfants deviennent plus actives. Aucune influence réelle sur la vue, malgré une amélioration subjective dans l'observation 54.

Résumé : 2 cas dans une famille. Rétinite pigmentaire atypique, obésité à type dit hypophysaire et retard intellectuel. L'insuffisance génitale et la polydactylie manquent.

CONCLUSIONS

I. — La maladie de Lawrence-Bardet est un syndrome constitué par l'association :

1^o de symptômes *fondamentaux*, rétinite pigmentaire et obésité du type central avec dystrophie génitale et arriération mentale de degrés variables.

2^o de symptômes *accessoires*, malformations congénitales diverses dont la polydactylie est la plus fréquente.

II. — La maladie de Lawrence-Bardet est une *affection hérédo-familiale* transmissible selon les lois de Mendel en suivant le mode récessif. Son hérédité est donc : atavique, collatérale et surtout frater-nelle, favorisée par les unions consanguines. L'infécondité vraisemblable des malades rend impossible l'hérédité directe continue, ce qui ajoute encore ici à la rareté propre aux maladies familiales mendéliennes récessives. Le rôle de la syphilis paraît nul.

III. — Les composantes du syndrome ne pré-

sentent individuellement aucune particularité remarquable :

1^o la *rétinite pigmentaire* est souvent atypique.

2^o les caractères de l'*obésité* sont ceux des obésités centrales diencephalo-hypophysaires,

3^o les *troubles sexuels* sont moins constants, d'appréciation difficile, d'importance variable, tantôt considérables, tantôt légers.

4^o le *déficit intellectuel* varie du simple retard à l'arriération mentale et au crétinisme.

5^o la *polydactylie* manque parfois, peut s'associer à de la syndactylie ou être remplacée par celle-ci.

IV. — *L'évolution* est dominée par celle de la *rétinite pigmentaire*. Celle-ci est précocement annoncée par l'*amblyopie crépusculaire* et conduit infailliblement les malades à la cécité. Elle constitue donc le symptôme le plus frappant de la maladie.

V. — *L'individualité* de la maladie de Lawrence-Bardet est indiscutable. Elle apparaît à la lecture de nos propres observations et des cas publiés jusqu'ici dont la similitude est vraiment remarquable.

VI. — Nous n'acceptons pas les formes incomplètes ou frustes décrites par certains auteurs. La *définition* du syndrome de Lawrence-Bardet doit selon nous être réservée à l'association *obligatoire* d'une *rétinite pigmentaire* et d'un ou de plusieurs

signes diencéphalo-hypophysaires *cliniques authentiques*, obésité, dystrophie génitale, diabète insipide. Nous avons vu 6 fois la coexistence de celui-ci avec l'obésité.

VII. — Cette définition restrictive repose sur les *considérations pathogéniques* suivantes :

1^o Il n'existe pas de rapport de causalité entre les composantes du syndrome.

2^o La coïncidence et l'alternance des malformations des extrémités et de la rétinite pigmentaire avec adiposité nous paraissent l'unique effet du hasard. La coexistence de la polydactylie ou de la syndactylie est en effet fréquente mais facultative, son atavisme demeure indépendant de celui de la rétinite pigmentaire avec adiposité.

3^o Au contraire le groupement étroit : rétinite pigmentaire-adiposité avec dystrophie génitale, qui constitue la base du syndrome de Lawrence-Bardet ne résulte pas d'une réunion accidentelle. Nous en trouvons une explication satisfaisante basée sur le développement embryologique commun de l'hypothalamus et de la rétine.

VIII. — *La dystrophie adiposo-génitale*, affection d'ordinaire acquise, apparaît donc dans le syndrome de Lawrence-Bardet comme la première manifestation morbide hérédofamiliale connue du complexe diencéphalo-hypophysaire. L'absence de tout signe de compression, d'inflammation ou d'irritation de la

base de l'encéphale, l'absence d'anomalies vraiment significatives de la selle turcique viennent encore confirmer ce fait.

IX. — *Le siège précis et la nature des lésions* qui conditionnent l'obésité et la dystrophie génitale sont inconnus, étant donné l'absence de documents anatomiques et l'obscurité qui règne sur le mécanisme intime des centres de la base du cerveau.

X. — La maladie de Lawrence-Bardet nous paraît en toute hypothèse rentrer dans le cadre des maladies familiales des centres nerveux dont la caractéristique anatomique est une *agénésie* qui frappe électivement certaines cellules d'un système. Traduction logique de la connexion embryologique hypothalamo-optique, elle tire son origine vraisemblable d'un vice de développement héréditaire qui frappe certaines cellules du diencéphale et la rétine.

VU :

Le Président de la thèse,
A. LEMIERRE.

VU :

Le doyen,
G. ROUSSY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- D. MAC ALPINE. — *Proceeding of the section of Neurology of the Royal Society of Medicine. Hypopituitarism with retinitis pigmentosa and polydactylism*, Brain, 1925, t. 48, p. 140.
- BAILLART et M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER. — Rétinite pigmentaire, adiposité et polydactylie (syndrome de Lawrence-Biedl). *Bulletin d'ophtalmologie de Paris*, 18 juillet 1931.
- BAILLART et M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER. — Un cas de chorio-rétinite pigmentaire avec polydactylie (syndrome de Lawrence-Biedl). *Bulletin d'ophtalmologie de Paris*, février 1932.
- BARDET. — *Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire*. Thèse de Paris, 1920.
- JULIUS BAUER. — *Innere Sekretion*, 1927.
- H. G. BECK. — Lawrence-Biedl syndrome, report of two cases in one family ; results of treatment. *Endocrinology*, 1929, t. 13, p. 375-387.
- H. G. BECK. — Lawrence-Biedl syndrome ; report of 2 cases in one family ; results of treatment. *Tr. Americ. Therap. Soc.*, 1929.
- H. G. BECK. — Deux cas familiaux de syndrome de Lawrence-Biedl. *Presse médicale*, 6 août 1930.
- H. BERNHARDT. — Ein Beitrag zur Lawrence-Biedlischen Krankheit, *Zeitschrift für Klin. Medizin*, 1928, p. 488-497.
- BERTOLOTI. — Polydactylie, arrêt de développement des membres et dystrophie hypophysaire concomitante. *Giornale della Acad. di Medicina di Torino*, 1919.
- ARTHUR BIEDL. — *Physiologie und Pathologie der Hypophyse*. Referat gehalten am 34. Kongress für innere Medizin in Wiesbaden am 26. April 1922.

- Arthur BIEDL. — *Deutsche Mediz. Wochenschrift*, 1922, p. 1630.
- Arthur BIEDL. — Ueber das Lawrence-Biedl Syndrom. *Medizinische Klinik*, 1933.
- R. BING. — Lawrence-Moon-Biedl syndromé. *Norsk mag. f. loegevid*, sept. 1931.
- F. BOENHEIM. — Zur Kenntnis der Lawrence-Biedl'schen Krankheit. *Endokrinologie*, 1929, p. 263-273.
- F. BOENHEIM. — Die Leberfunktion bei Lawrence-Biedl'scher Krankheit. *Zeitschrift für Augenheilkunde*, 1932, t. 76, p. 156-157.
- CHAILLOUS. — Rétinite pigmentaire et obésité hypophysaire. *Annales oculistiques*, 1921, t. 158, p. 100.
- T. MAC CRAE and E. WEISS. — Lawrence-Biedl syndrome ; adiposity, retinitis pigmentosa, mental deficiency and polydactylism. *Med. Clin. North America*, 1931, t. 14, p. 825-833.
- ED. DENZLER. — Ueber eine eigenartige Form der Dystrophia adiposo-genitalis. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1924-1925, t. 107-108, p. 35.
- G. DEUTSCH. — Cerebrale Fettsucht. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde*, 1925, t. 87, p. 117.
- FEEDER. — *Typisches Biedl'sches Syndrom*. Verein d. Augenärzte v. Ost und Westpreussen. Königsberg, 30-11-1929.
- G. M. GRIFFITHS. — Lawrence-Biedl syndrome. *Journal of neurology and psychopathology*, 1931-32, t. 12, p. 53-58.
- KRUKMANN und MEYER. — *Deutsche Mediz. Wochenschrift*, 1908, p. 574.
- LANGE. — Beiträge zur Dystrophia adiposogenitalis. *Allgemeine Zeitschrift f. Psychiatrie*, 1927, t. 86, p. 398.
- LAWRENCE and MOON. — *Britisch opthalmic Review*, 1865-66.
- L. LHERMITTE. — Les syndromes anatomo-cliniques dépendant de l'appareil végétatif hypothalamique. *Revue neurologique*, 1934, n° 6.
- H. LISSER. — Dystrophia adiposo-genitalis with atypical retinitis pigmentosa, mental deficiency and polydactylism. *Endocrinology*, 1929, t. 13, p. 533-536.
- C. LOOFT. — Dystrophie adiposo-genitale associée à une rétinite pigmentaire et à une polydactylie) Maladie de Lawrence-Biedl). *Acta Pediatrica*, 1932, t. 13, p. 322-327.

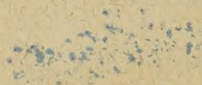
- J. J. MADIGAN et Thomas VERNER MOORE. — Dystropie adiposo-genitalis (Fröhlich's syndrome). *Journal Americ. Medical Association*, 9 mars 1918.
- J. ORGAZ. — Syndrome de Fröhlich avec polydactylie rétinite pigmentaire et infériorité mentale. *Revista Medica latido-americana*, 1931, 16 p 966-980.
- A. M. ORNSTEEN. — Contribution to pathogenesis and heredity of the Lawrence-Biedl syndrome. Report of three cases in one family. — *The American Journal of the Medical Sciences*, 1932, t. 183, p. 256-268.
- W. RAAB. — Klinische und röntgenologische Beiträge zur hypophysären und zerebralen Fettsucht und Genitalatrophie. *Wiener Archiv f. innere Medizin*, 1927.
- W. A. REILLY et H. LISSER. — Lawrence-Moon-Biedl syndrome. *Endocrinology*, 1932, t. 16, 337-357.
- A. RICARDONI et A. ISOLA. — Maladie congénitale et familiale caractérisée par une dystrophie adiposo-génitale associée à une rétinite pigmentaire et à une polydactylie. *Bulletin de la Soc. Médic. des hôp. de Paris*, juillet 1928.
- RICARDONI et ISOLA. — *Archives de Médecine des Enfants*, 1929, t. 32, p. 27.
- RIEGER und TRAUNER. — Ueber einen Fall von Biedl-Bar-detschen Syndrom und die Erbliehkeitsverhältnisse dieses Zustandes. *Zeitschrift f. Augenheilkunde*, 1919, t. 68, p. 235.
- ROZABAL FARNÈS. — *Revista clinica*, Madrid, 1^{er} juin 1913.
- SEREJSKI. — Une forme particulière de maladie héréditaire et familiale. Clinique des maladies mentales à la 1^{er} Université de Moscou. *Encéphale*, 1928, p. 821.
- SEREJSKI. — Biedlsche Krankheit. *Med Klinik*, 1929, n° 12.
- STERLING. — *Société de neurologie de Varsovie*, 6 décembre 1930.
- DE SCHWEINITZ. — Bowman Lecture. *Trans. Americ. ophthalm. Soc.*, 1923.
- S. SOLIS-COHEN and E. WEISS. — Dystrophia adiposo-genitalis with atypical retinitis, mental deficiency (Lawrence-Biedl syndrome). *American Journal of Medic. Sciences*, 1925, t. 169, 489.
- H. TURNER. — Lawrence-Biedl syndrome. *Endocrine clinic. J. Oklahoma M. A.*, mai 1931.

- K. VELHAGEN. — Die klinische Bedeutung der « atypischen » Retinitis pigmentosa. — *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1932.
- G. WEILL et P. PAYEUR. — Contribution à l'étude du syndrome de Lawrence-Biedl. *Bulletin d'ophtalm. de Paris*, 1933.
- E. WEISS. — Cerebral adiposity with mental deficiency and retinitis pigmentosa (Lawrence-Biedl syndrome). *Endocrinology*, 1931, t. 15, 435-41.
- E. WEISS. — Cerebral adiposity with nerve deafness, mental deficiency and genital dystrophy. Variant of Lawrence-Biedl syndrome. *American Journal of Medical Sciences*, 1932, t. 183, 268-72.
- H. WILLI. — Ueber die angeborene sogenannte zerebrale Form der Dystrophia adiposo-genitalis. Lawrence Biedlsches Syndrom. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1931, t. 133, 12-25.
- J. J. WUITE. — Lawrence-Biedlsyndrome. *Nederl. tijdschr. v. geneesk.*, mars 1932, t. 76, 1102-07.
- H. ZONDEK. — *Krankheiten der endokrinen, Drüsen* 1926, éd. Springer.
- H. ZONDEK. — Rapports du système hypophyso-diencephalique avec l'œil. *Annales de Médecine*, mars 1933, t. XXXIII, n° 3.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I. — Historique	2
CHAPITRE II. — Observations de deux cas de syndrome de Lawrence-Bardet.....	6
CHAPITRE III. — Description analytique du syndrome de Lawrence-Bardet	17
CHAPITRE IV. — Etiologie	33
CHAPITRE V. — Limites du syndrome de Lawrence-Bar- det.....	41
CHAPITRE VI. — Pathogénie.....	45
Observations non inédites.....	55
CONCLUSIONS.....	105
BIBLIOGRAPHIE.....	109

IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE
SAINT-AMAND (CHER). FRANCE. — 27-5-1935



AMERICAN

LIBRARY